



(11) **EP 2 314 309 A2**

(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(43) Veröffentlichungstag:  
**27.04.2011 Patentblatt 2011/17**

(51) Int Cl.:  
**A61K 39/00 (2006.01) C07K 14/47 (2006.01)**  
**A61K 48/00 (2006.01)**

(21) Anmeldenummer: **10010914.9**

(22) Anmeldetag: **23.03.2006**

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR  
HU IE IS IT LI LT LU LV MC NL PL PT RO SE SI  
SK TR**  
Benannte Erstreckungsstaaten:  
**AL BA HR MK YU**

- **Koslowski, Michael**  
**65933 Frankfurt (DE)**
- **Helftenbein, Gerd**  
**35329 Gemünden (DE)**
- **Usener, Dirk**  
**65193 Wiesbaden (DE)**
- **Schlüter, Volker**  
**82061 Neuried (DE)**

(30) Priorität: **24.03.2005 DE 102005013846**

(62) Dokumentnummer(n) der früheren Anmeldung(en)  
nach Art. 76 EPÜ:  
**06723678.6 / 1 861 118**

(74) Vertreter: **Schnappauf, Georg et al**  
**Dr Volker Vossius**  
**Patentanwälte Rechtsanwälte**  
**Partnerschaftsgesellschaft**  
**Geibelstrasse 6**  
**81679 München (DE)**

(71) Anmelder: **Ganymed Pharmaceuticals AG**  
**55131 Mainz (DE)**

(72) Erfinder:

- **Sahin, Ugur**  
**55116 Mainz (DE)**
- **Türeci, Özlem**  
**55116 Mainz (DE)**

Bemerkungen:

Diese Anmeldung ist am 27-09-2010 als  
Teilanmeldung zu der unter INID-Code 62 erwähnten  
Anmeldung eingereicht worden.

(54) **Identifizierung von Oberflächen-assoziierten Antigenen für die Tumordiagnose und- therapie**

(57) Erfindungsgemäß wurden Tumor-assoziierte Genprodukte und die dafür kodierenden Nukleinsäuren identifiziert. Die vorliegende Erfindung betrifft die Therapie und Diagnose von Erkrankungen, bei denen diese Tumor-assoziierten Genprodukte aberrant exprimiert

werden. Des weiteren betrifft die Erfindung Proteine, Polypeptide und Peptide, die Tumor-assoziiert exprimiert werden und die dafür kodierenden Nukleinsäuren.

**EP 2 314 309 A2**

**Beschreibung**

**[0001]** Trotz interdisziplinärer Ansätze und Ausreizung klassischer Therapiemodalitäten gehören Krebserkrankungen weiterhin zu den führenden Todesursachen. Neuere therapeutische Konzepte zielen darauf ab, das patienteneigene Immunsystem durch Einsatz von rekombinanten Tumorstoffen und anderen spezifischen Maßnahmen wie Antikörpertherapie in das therapeutische Gesamtkonzept mit einzubeziehen. Voraussetzung für den Erfolg einer solchen Strategie ist die Erkennung von Tumor-spezifischen oder Tumor-assoziierten Antigenen bzw. Epitopen durch das Immunsystem des Patienten, dessen Effektorfunktionen interventionell verstärkt werden sollen. Tumorzellen unterscheiden sich biologisch wesentlich von ihren nichtmalignen Ursprungszellen. Diese Differenzen sind durch während der Tumorentwicklung erworbene genetische Veränderungen bedingt und führen u.a. auch zur der Bildung qualitativ oder quantitativ veränderter molekularer Strukturen in den Krebszellen. Werden solche Tumor-assoziierten Strukturen vom spezifischen Immunsystem des tumortragenden Wirtes erkannt, spricht man von Tumor-assoziierten Antigenen.

**[0002]** An der spezifischen Erkennung von Tumor-assoziierten Antigenen sind zelluläre und humorale Mechanismen beteiligt, die zwei miteinander funktionell vernetzte Einheiten darstellen: CD4<sup>+</sup> und CD8<sup>+</sup> T-Lymphozyten erkennen prozessierte Antigene, die auf den Molekülen der MHC- (Major Histocompatibility complex = Histokompatibilitäts-Antigene) Klassen II bzw. I präsentiert werden, während B-Lymphozyten zirkulierende Antikörpermoleküle produzieren, die direkt an unprozessierte Antigene binden.

**[0003]** Die potentielle klinisch-therapeutische Bedeutung von Tumor-assoziierten Antigenen ergibt sich aus der Tatsache, dass die Erkennung von Antigenen auf neoplastischen Zellen durch das Immunsystem zur Initiierung von zytotoxischen Effektormechanismen führt und bei Vorhandensein von T-Helferzellen die Elimination der Krebszellen bewirken kann (Pardoll, Nat. Med. 4:525-31, 1998). Entsprechend ist es eine zentrale Zielsetzung der Tumorummunologie, diese Strukturen molekular zu definieren. Die molekulare Natur dieser Antigene blieb lange enigmatisch. Erst als entsprechende Klonierungstechniken entwickelt wurden, gelang es, durch Analyse der Zielstrukturen von zytotoxischen T-Lymphozyten (CTL) (van der Bruggen et al., Science 254:1643-7, 1991) bzw. mit zirkulierenden Autoantikörpern (Sahin et al., Curr. Opin. Immunol. 9:709-16, 1997) als Sonden cDNA-Expressionbanken von Tumoren systematisch auf Tumor-assoziierte Antigene zu screenen. Hierzu wurden cDNA-Expressionsbanken aus frischem Tumorgewebe hergestellt und in geeigneten Systemen als Proteine rekombinant exprimiert. Aus Patienten isolierte Immuneffektoren, nämlich CTL-Klone mit Tumor-spezifischem Lysemuster, oder zirkulierende Autoantikörper wurden genutzt, um die respektiven Antigene zu klonieren.

**[0004]** Durch diese Ansätze sind in den letzten Jahren eine Vielzahl von Antigenen in verschiedenen Neoplasien definiert worden. Von großem Interesse ist dabei die Klasse der Cancer/Testis-Antigene (CTA). CTA und sie kodierende Gene (Cancer/Testis-Gene oder CTG) sind durch ihr charakteristisches Expressionsmuster definiert (Türeci et al., Mol. Med. Today 3:342-9, 1997). Sie finden sich nicht in Normalgeweben bis auf Testis bzw. Keimzellen, werden jedoch in einer Reihe von humanen Malignomen exprimiert und zwar nicht tumortypspezifisch, sondern mit unterschiedlicher Häufigkeit in Tumorentitäten ganz unterschiedlicher Herkunft (Chen & Old, Cancer J. Sci. Am. 5:16-7, 1999). Auch Serumreaktivitäten gegen CTA finden sich nicht in gesunden Kontrollen, sondern lediglich in Tumorpatienten. Insbesondere aufgrund ihrer Gewebeverteilung ist diese Antigenklasse von besonderem Wert für immuntherapeutische Vorhaben und wird in derzeit laufenden klinischen Patientenstudien getestet (Marchand et al., Int. J. Cancer 80:219-30, 1999; Knuth et al., Cancer Chemother. Pharmacol. 46: S46-51, 2000).

**[0005]** Allerdings nutzen die oben dargestellten klassischen Verfahren zur Antigenidentifizierung Immuneffektoren (zirkulierende Autoantikörper oder CTL-Klone) aus Patienten mit in der Regel bereits fortgeschrittenem Krebs als Sonden. Aus einer Reihe von Daten geht hervor, dass Tumore z.B. zur Tolerisierung und Anergisierung von T-Zellen führen können und gerade im Verlauf der Erkrankung diejenigen Spezifitäten aus dem Immuneffektorenrepertoire verloren gehen, die eine effektive Immunerkennung bewirken könnten. Aus laufenden Patientenstudien hat sich noch kein gesicherter Beweis für eine tatsächliche Wirkung der bisher entdeckten und genutzten Tumor-assoziierten Antigene ergeben. Entsprechend kann nicht ausgeschlossen werden, dass spontane Immunantworten evozierende Proteine die falschen Zielstrukturen sind.

**[0006]** Es war die Aufgabe der vorliegenden Erfindung Zielstrukturen für eine Diagnose und Therapie von Krebserkrankungen bereitzustellen.

**[0007]** Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch den Gegenstand der Patentansprüche gelöst.

**[0008]** Erfindungsgemäß wurde eine Strategie für eine Identifizierung und Bereitstellung Tumor-assoziiert exprimierter Antigene und der dafür kodierenden Nukleinsäuren verfolgt. Diese Strategie beruht auf der Auswertung humaner Protein- und Nukleinsäuredatenbanken im Hinblick auf potenzielle, auf der Zelloberfläche zugängliche, krebspezifische Antigene. Die Definition der dafür notwendigen Filterkriterien zusammen mit einer Hochdurchsatz-Methodik zur Analyse möglichst aller Proteine bilden den zentralen Bestandteil der Erfindung. Durch Datamining wird zunächst eine möglichst komplette Liste aller bekannter Gene aufgestellt, die dem Grundprinzip Gen zu mRNA zu Protein folgend auf das Vorhandensein einer oder mehrerer Transmembrandomänen hin untersucht werden. Hieran schließen sich eine Homologiesuche, eine Einteilung der Treffer in gewebspezifische Gruppen (u.a. Tumorgewebe) und eine Überprüfung

der realen Existenz der mRNA an. Schließlich werden die so identifizierten Proteine z.B. durch Expressionsanalysen und proteinchemische Verfahren auf ihre aberrante Aktivierung in Tumoren evaluiert.

**[0009]** Datamining ist ein bekanntes Verfahren zur Identifizierung von Tumor-assoziierten Genen. Bei den herkömmlichen Strategien werden allerdings in der Regel Transkriptome von Normalgewebesbanken elektronisch von Tumorgewebsbanken subtrahiert unter der Annahme, dass die verbleibenden Gene Tumor-spezifisch sind (Schmitt et al., Nucleic Acids Res. 27:4251-60, 1999; Vasmatzis et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 95:300-4, 1998; Scheurle et al., Cancer Res. 60:4037-43, 2000).

**[0010]** Das erfindungsgemäße Konzept, das sich als viel erfolgreicher erwiesen hat, beruht jedoch darauf, Datamining zur elektronischen Extraktion aller Gene, die für auf der Zelloberfläche zugängliche, krebsspezifische Antigene kodieren, zu nutzen und diese sodann auf ektope Expression in Tumoren zu evaluieren.

**[0011]** Somit betrifft die Erfindung in einem Aspekt eine Strategie zur Identifizierung von differentiell in Tumoren exprimierten Genen. Diese kombiniert Datamining von öffentlichen Sequenzbanken ("*in silico*") mit darauffolgenden evaluierenden labor-experimentellen ("wet bench") Untersuchungen.

**[0012]** Eine kombinierte Strategie basierend auf unterschiedlichen bioinformatischen Skripten ermöglichte erfindungsgemäß die Identifizierung von Genen, die für auf der Zelloberfläche zugängliche, krebsspezifische Antigene kodieren. Die Identifizierung und Bereitstellung dieser Tumor-assoziierten Gene und der dadurch kodierten Genprodukte erfolgte erfindungsgemäß unabhängig von einer immunogenen Wirkung.

**[0013]** Die erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigene weisen eine Aminosäuresequenz auf, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309, 313 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon (b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert, (c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist, und (d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist. In einer bevorzugten Ausführungsform weist ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziiertes Antigen eine Aminosäuresequenz auf, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309, 313 des Sequenzprotokolls. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform umfasst ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziiertes Antigen eine Aminosäuresequenz, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228, 232, 236, 240, 244, 248, 252, 256, 260, 264, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280 bis 308, 310, 314 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon.

**[0014]** Die vorliegende Erfindung betrifft allgemein die Verwendung von erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigenen oder von Teilen oder Derivaten davon, von dafür kodierenden Nukleinsäuren oder von Nukleinsäuren, die gegen die kodierenden Nukleinsäuren gerichtet sind, oder von Antikörpern, die gegen die erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigene oder Teile oder Derivate davon gerichtet sind, für die Therapie und Diagnose. Diese Nutzung kann einzelne, aber auch Kombinationen von mehreren dieser Antigene, funktionalen Fragmente, Nukleinsäuren, Antikörper etc. betreffen, in einer Ausführungsform auch in Kombination mit anderen Tumor-assoziierten Genen und Antigenen für eine Diagnose, Therapie und Verlaufskontrolle.

**[0015]** Die Eigenschaft der erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigene, dass sie auf oder an der Zelloberfläche lokalisiert sind, qualifiziert sie als geeignete Ziele oder Mittel für die Therapie und Diagnose. Besonders geeignet hierfür ist ein Teil der erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigene, der dem Nichttransmembrananteil, insbesondere dem extrazellulären Anteil der Antigene entspricht oder davon umfasst wird. Somit ist erfindungsgemäß ein Teil der erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigene, der dem Nichttransmembrananteil der Antigene entspricht oder davon umfasst ist, oder ein entsprechender Teil der für die erfindungsgemäß identifizierten Antigene kodierenden Nukleinsäuren für eine Therapie oder Diagnose bevorzugt. Ähnlich ist die Verwendung von Antikörpern bevorzugt, die gegen einen Teil der erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigene gerichtet sind, der dem Nichttransmembrananteil der Antigene entspricht oder davon umfasst ist.

**[0016]** Bevorzugte Erkrankungen für eine Therapie und/oder Diagnose sind solche, bei denen eine selektive Expression oder abnormale Expression von einem oder mehreren der erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigenen vorliegt.

**[0017]** Die Erfindung betrifft auch Genprodukte, d.h. Nukleinsäuren und Proteine bzw. Peptide, die Tumor-assoziiert exprimiert werden und durch verändertes Spleißen (Spleißvarianten) bekannter Gene bzw. durch veränderte Translation unter Nutzung alternativer offener Leserahmen entstehen. In diesem Aspekt betrifft die Erfindung Nukleinsäuren, die

eine Nukleinsäuresequenz ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den Sequenzen gemäß SEQ ID NO: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309, 313 des Sequenzprotokolls umfassen. Ferner betrifft die Erfindung in diesem Aspekt Proteine bzw. Peptide, die eine Aminosäuresequenz ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den Sequenzen gemäß SEQ ID NOs: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228, 232, 236, 240, 244, 248, 252, 256, 260, 264, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280 bis 308, 310, 314 des Sequenzprotokolls umfassen. Die erfindungsgemäßen Spleißvarianten sind erfindungsgemäß als Targets für die Diagnostik und Therapie von Tumorerkrankungen verwendbar.

**[0018]** Für die Entstehung von Spleißvarianten können verschiedenste Mechanismen ursächlich sein, beispielsweise

- die Nutzung variabler Transkriptionsinitiationsstellen
- die Nutzung zusätzlicher Exons
- vollständiges oder unvollständiges Ausspleißen von einzelnen oder mehreren Exons,
- über Mutation veränderte Spleißregulatorsequenzen (Deletion bzw. Schaffung neuer Donor/Akzeptorsequenzen),
- die unvollständige Elimination von Intronsequenzen.

**[0019]** Das veränderte Spleißen eines Gens führt zu einer veränderten Transkriptsequenz (Spleißvariante). Wird eine Spleißvariante im Bereich ihrer veränderten Sequenz translatiert, resultiert ein verändertes Protein, welches sich von dem ursprünglichen in Struktur und Funktion deutlich unterscheiden kann. Bei tumorassoziierten Spleißvarianten können tumorassoziierte Transkripte und tumorassoziierte Proteine/Antigene entstehen. Diese können als molekulare Marker sowohl zum Nachweis von Tumorzellen als auch zum therapeutischen Targeting von Tumoren genutzt werden. Die Detektion von Tumorzellen z.B. im Blut, Serum, Knochenmark, Sputum, Bronchial-Lavage, Körpersekreten und Gewebsbiopsien kann erfindungsgemäß z.B. nach Extraktion von Nukleinsäuren durch PCR-Amplifikation mit Spleißvarianten-spezifischen Oligonukleotiden erfolgen.

**[0020]** Zum Nachweis eignen sich erfindungsgemäß alle Sequenz-abhängigen Detektionssysteme. Neben der PCR sind diese z.B. Genchip-/Microarraysysteme, Northern-Blot, RNase protection assays (RDA) und andere. Allen Detektionssystemen ist gemeinsam, dass die Detektion auf einer spezifischen Hybridisierung mit mindestens einer Spleißvarianten-spezifischen Nukleinsäuresequenz basiert. Die Detektion von Tumorzellen kann jedoch auch erfindungsgemäß durch Antikörper erfolgen, die ein durch die Spleißvariante kodiertes spezifisches Epitop erkennen. Für die Herstellung der Antikörper können Peptide zur Immunisierung verwendet werden, die für diese Spleißvariante spezifisch sind. In diesem Aspekt betrifft die Erfindung insbesondere Peptide, die eine Sequenz ausgewählt aus SEQ ID NO: 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280 und 281 des Sequenzprotokolls aufweisen bzw. umfassen und dagegen gerichtete spezifische Antikörper. Die Detektion von Tumorzellen kann auch durch Antikörper erfolgen, die tumorspezifisch veränderte Glykosylierungsvarianten erkennen. Für die Generierung von derartigen Antikörpern können Peptidregionen genutzt werden, die sich in Tumorzellen und gesunden Zellen glykosylierungsbedingt unterscheiden. In diesem Aspekt betrifft die Erfindung insbesondere Peptide, die eine Sequenz ausgewählt aus SEQ ID NO: 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280 und 281 des Sequenzprotokolls aufweisen bzw. umfassen und dagegen gerichtete spezifische Antikörper. Durch endogene Deglykosylierung von N-gekoppelten Zuckerresten wird Asparagin in Asparaginsäure transformiert. Erfindungsgemäß können daher die hier beschriebenen Proteine tumorspezifisch sequenzverändert sein und damit andere biochemische und Antikörper-Bindungseigenschaften aufweisen. Für die Immunisierung eignen sich besonders die Aminosäuren, die deutliche Epitopunterschiede zu der/den Variante(n) des Genprodukts aufweisen, welche bevorzugt in gesunden Zellen gebildet wird/werden. Der Nachweis der Tumorzellen mit Antikörper kann dabei an einer vom Patienten isolierten Probe oder als Imaging mit intravenös applizierten Antikörpern erfolgen.

**[0021]** Neben der diagnostischen Nutzbarkeit stellen Spleißvarianten, die neue oder veränderte Epitope aufweisen, attraktive Targets für die Immuntherapie dar. Die erfindungsgemäßen Epitope können zum Targeting von therapeutisch wirksamen monoklonalen Antikörpern oder T-Lymphozyten genutzt werden. Bei der passiven Immuntherapie werden hierbei Antikörper oder T-Lymphozyten adoptiv transferiert, die Spleißvarianten-spezifische Epitope erkennen. Die Generierung von Antikörpern kann wie bei anderen Antigenen auch unter Nutzung von Standardtechnologien (Immunisierung von Tieren, Panningstrategien zur Isolation von rekombinanten Antikörpern) unter Nutzung von Polypeptiden, die diese Epitope beinhalten, erfolgen. Alternativ können zur Immunisierung Nukleinsäuren genutzt werden, die für Oligo- oder Polypeptide kodieren, die diese Epitope beinhalten. Verschiedene Techniken zur in vitro oder in vivo Generierung von epitopspezifischen T-Lymphozyten sind bekannt und ausführlich beschrieben z.B. (Kessler JH, et al. 2001, Sahin et al., 1997) und basieren ebenfalls auf der Nutzung von Oligo- oder Polypeptide, die die Spleißvarianten-spezifischen Epitope beinhalten, oder Nukleinsäuren, die für diese kodieren. Oligo- oder Polypeptide, die die Spleißvarianten-spezifischen Epitope beinhalten, oder Nukleinsäuren, die für diese Polypeptide kodieren, sind auch für die Nutzung als

pharmazeutisch wirksame Substanzen bei der aktiven Immuntherapie (Vakzinierung, Vakzintherapie) verwendbar.

**[0022]** Die aberrante Expression von Genen in Tumorzellen kann auf veränderte Methylierungsmuster ihrer Promotoren beruhen (De Smet C. et al., Mol. Cell Biol. 24:4781-90, 2004; De Smet C., et al., Mol. Cell Biol. 19:7327-35, 1999; De Smet C. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 93:7149-53, 1996). Diese Methylierungsunterschiede können als indirekter Marker für den im Tumor veränderten Zustand des entsprechenden Gens genutzt werden. Dementsprechend kann die Zunahme oder Abnahme von Basenmethylierungen im Promotorbereich für diagnostische Zwecke genutzt werden..

**[0023]** In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung auch posttranslational modifizierte Proteindomänen wie zum Beispiel Glykosylierungen oder Myristilierungen. Diese Art von Modifikationen kann zu einem differentiellen Erkennungsmuster eines Antigens durch z.B. einen Antikörper führen und verschiedene, unter Umständen krankheitsassoziierte Zustände erkennen. Vor allem durch den Einsatz von Antikörpern kann diese Differenzierung eines Antigens sowohl diagnostisch als auch therapeutisch genutzt werden. Für Tumorzellen ist publiziert, dass die tumorassoziierte zelluläre Entartung zu veränderten posttranslationalen Modifikationen führen kann (Durand & Seta, Clin. Chem. 46:795-805, 2000; Granovsky et al., Nat. Med. 6:306-312, 2000). Insbesondere Glykosylierungsmuster sind auf Tumorzellen stark verändert. Erfindungsgemäß können diese speziellen Epitope diagnostisch Tumorzellen von nicht karzinogenen Zellen unterscheiden. Sollte ein posttranslational modifizierbares Epitop in normalen, nicht entarteten Zellen glykosyliert und in Tumorzellen deglykosyliert sein, erlaubt diese Situation die Entwicklung eines tumorspezifischen therapeutischen Antikörpers im Sinne der Erfindung.

**[0024]** Die Analyse von Proteinmodifikationen kann im Western-Blot erfolgen. Vor allem Glykosylierungen, die in der Regel eine Größe von mehreren kDa haben, führen zu einer größeren Gesamtmasse des Zielproteins, die sich in der SDS-PAGE auftrennen lässt. Zum Nachweis von spezifischen O- und N-glykosidischen Bindungen werden Proteinlysate vor der Denaturierung durch SDS mit O- oder N-Glykosylasen inkubiert (nach Angaben des jeweiligen Herstellers, z.B. PNGase, Endoglykosidase F, Endoglykosidase H, Roche Diagnostics). Anschließend erfolgt ein Western Blot. Bei Verringerung der Größe eines Zielproteins kann so nach Inkubation mit einer Glykosidase eine spezifische Glykosylierung nachgewiesen und auf diesem Weg auch die Tumorspezifität einer Modifikation analysiert werden. Von besonderem Interesse sind Proteinbereiche, die in Tumorzellen und gesunden Zellen differenziell glykosyliert sind. Derartige Glykosylierungsunterschiede sind jedoch bisher für wenige Zelloberflächenproteine (z.B. Muc1) beschrieben.

**[0025]** In einem Aspekt betrifft die Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend ein Mittel, das das erfindungsgemäß identifizierte Tumor-assoziierte Antigen erkennt und vorzugsweise selektiv für Zellen ist, die eine Expression oder abnormale Expression eines erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigens aufweisen. Das Mittel kann in bestimmten Ausführungsformen die Induktion des Zelltods, die Reduktion des Zellwachstums, die Schädigung der Zellmembran oder die Sekretion von Zytokinen bewirken und weist vorzugsweise eine tumorhemmende Aktivität auf. In einer Ausführungsform ist das Mittel eine Antisense-Nukleinsäure, die selektiv mit der Nukleinsäure hybridisiert, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert. In einer weiteren Ausführungsform ist das Mittel ein Antikörper, der selektiv an das Tumor-assoziierte Antigen bindet, insbesondere ein komplementaktivierter Antikörper oder Toxin-konjugierter Antikörper, der selektiv an das Tumor-assoziierte Antigen bindet. In einer weiteren Ausführungsform umfasst das Mittel mehrere Mittel, die jeweils selektiv verschiedene Tumor-assoziierte Antigene erkennen, wobei mindestens eines der Tumor-assoziierten Antigene ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziiertes Antigen ist. Die Erkennung muss nicht direkt mit einer Hemmung von Aktivität oder Expression des Antigens einhergehen. In diesem Aspekt der Erfindung dient das selektiv auf Tumoren beschränkte Antigen vorzugsweise als Markierung zur Rekrutierung von Effektormechanismen an diesen spezifischen Ort. In einer bevorzugten Ausführungsform ist das Mittel ein cytotoxischer T-Lymphozyt, der das Antigen auf einem HLA-Molekül erkennt und die derartig markierte Zelle lysiert. In einer weiteren Ausführungsform ist das Mittel ein Antikörper, der selektiv an das Tumor-assoziierte Antigen bindet und somit natürliche oder artifizielle Effektormechanismen zu dieser Zelle rekrutiert. In einer weiteren Ausführungsform ist das Mittel ein Helfer-T-Lymphozyt, der Effektorfunktionen von anderen Zellen, die spezifisch dieses Antigen erkennen, stärkt.

**[0026]** In einem Aspekt betrifft die Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend ein Mittel, das die Expression oder Aktivität eines erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigens hemmt. In einer bevorzugten Ausführungsform ist das Mittel eine Antisense-Nukleinsäure, die selektiv mit der Nukleinsäure hybridisiert, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert. In einer weiteren Ausführungsform ist das Mittel ein Antikörper, der selektiv an das Tumor-assoziierte Antigen bindet. In einer weiteren Ausführungsform umfasst das Mittel mehrere Mittel, die jeweils selektiv die Expression oder Aktivität verschiedener Tumor-assoziierten Antigene hemmen, wobei mindestens eines der Tumor-assoziierten Antigene ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziiertes Antigen ist.

**[0027]** Die Aktivität eines erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigens kann eine jegliche Aktivität eines Proteins oder Peptids sein. Somit können die erfindungsgemäßen Therapie- und Diagnoseverfahren auch auf Hemmung oder Reduktion dieser Aktivität oder auf ein Testen dieser Aktivität abzielen.

**[0028]** Des weiteren betrifft die Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, die ein Mittel umfasst, das bei einer Verabreichung selektiv die Menge an Komplexen zwischen einem HLA-Molekül und einem Peptid epitop aus dem erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigen erhöht. Das Mittel umfasst in einer Ausführungsform einen oder mehrere Bestandteile, die aus der Gruppe ausgewählt sind bestehend aus (i) dem Tumor-assoziierten Antigen

oder einem Teil davon, (ii) einer Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon kodiert, (iii) einer Wirtszelle, die das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon exprimiert, und (iv) isolierten Komplexen zwischen Peptidpitopen aus dem Tumor-assoziierten Antigen und einem MHC-Molekül. In einer Ausführungsform umfasst das Mittel mehrere Mittel, die jeweils selektiv die Menge an Komplexen zwischen MHC-Molekülen und Peptidpitopen verschiedener Tumor-assoziierten Antigene erhöhen, wobei mindestens eines der Tumor-assoziierten Antigene ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziiertes Antigen ist.

**[0029]** Des weiteren betrifft die Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, die einen oder mehrere Bestandteile umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt sind bestehend aus (i) einem erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigen oder einem Teil davon, (ii) einer Nukleinsäure, die für ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziiertes Antigen oder einen Teil davon kodiert, (iii) einem Antikörper, der an ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziiertes Antigen oder einen Teil davon bindet, (iv) einer Antisense-Nukleinsäure, die spezifisch mit einer Nukleinsäure, die für ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziiertes Antigen kodiert, hybridisiert, (v) einer Wirtszelle, die ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziiertes Antigen oder einen Teil davon exprimiert, und (vi) isolierten Komplexen zwischen einem erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigen oder einem Teil davon und einem HLA-Molekül.

**[0030]** Eine Nukleinsäure, die für ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziiertes Antigen oder einen Teil davon kodiert, kann in der pharmazeutische Zusammensetzung in einem Expressionsvektor vorliegen und funktionell mit einem Promotor verbunden sein.

**[0031]** Eine in einer erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltene Wirtszelle kann das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon sekretieren, auf der Oberfläche exprimieren oder kann zusätzlich ein HLA-Molekül exprimieren, das an das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon bindet. In einer Ausführungsform exprimiert die Wirtszelle das HLA-Molekül endogen. In einer weiteren Ausführungsform exprimiert die Wirtszelle das HLA-Molekül und/oder das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon rekombinant. Vorzugsweise ist die Wirtszelle nicht proliferativ. In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Wirtszelle eine Antigen-präsentierende Zelle, insbesondere eine dendritische Zelle, ein Monozyt oder ein Makrophage.

**[0032]** Ein in einer erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltener Antikörper kann ein monoklonaler Antikörper sein. In weiteren Ausführungsformen ist der Antikörper ein chimärer oder humanisierter Antikörper, ein Fragment eines natürlichen Antikörpers oder ein synthetischer Antikörper, die durch kombinatorische Techniken hergestellt werden können. Der Antikörper kann mit einem therapeutisch oder diagnostisch nützlichen Mittel gekoppelt sein.

**[0033]** Eine in einer erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltene Antisense-Nukleinsäure kann eine Sequenz von 6-50, insbesondere 10-30, 15-30 oder 20-30 zusammenhängenden Nukleotiden aus der Nukleinsäure, die für das erfindungsgemäß identifizierte Tumor-assoziierte Antigen kodiert, umfassen.

**[0034]** In weiteren Ausführungsformen bindet ein durch eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung entweder direkt oder durch die Expression einer Nukleinsäure bereitgestelltes Tumor-assoziiertes Antigen oder ein Teil davon an MHC-Moleküle auf der Oberfläche von Zellen, wobei die Bindung vorzugsweise eine cytolytische Reaktion hervorruft und/oder eine Zytokinausschüttung induziert.

**[0035]** Eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann einen pharmazeutisch verträglichen Träger und/oder ein Adjuvans umfassen. Das Adjuvans kann aus Saponin, GM-CSF, CpG-Nukleotiden, RNA, einem Zytokin oder einem Chemokin ausgewählt sein. Eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung wird vorzugsweise zur Behandlung einer Erkrankung eingesetzt, die sich durch die selektive Expression oder abnormale Expression eines Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet. In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Erkrankung Krebs.

**[0036]** Des weiteren betrifft die Erfindung Verfahren zur Behandlung, Diagnose oder Überwachung, d.h. Bestimmung der Regression, des Verlaufs und/oder des Ausbruchs, einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines oder mehrerer Tumor-assoziierten Antigene auszeichnet.

**[0037]** In einer Ausführungsform umfasst die Behandlung die Verabreichung einer erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung.

**[0038]** Die erfindungsgemäßen Diagnoseverfahren und/oder Verfahren zur Überwachung betreffen allgemein die Verwendung von Mitteln für den Nachweis und/oder die Bestimmung bzw. Überwachung der Menge (i) einer Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, oder eines Teils davon und/oder (ii) des Tumor-assoziierten Antigens oder eines Teils davon, und/oder (iii) eines Antikörpers gegen das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon und/oder (iv) von cytotoxischen oder Helfer-T-Lymphozyten, die für das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon spezifisch sind, in einer aus einem Patienten isolierten biologischen Probe.

**[0039]** In einem Aspekt betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Diagnose einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet. Das Verfahren umfasst den Nachweis (i) einer Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, oder eines Teils davon und/oder (ii) den Nachweis des Tumor-assoziierten Antigens oder eines Teils davon, und/oder (iii) den Nachweis eines Antikörpers gegen das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon und/oder (iv) den Nachweis von cyto-

xischen oder Helfer-T-Lymphozyten, die für das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon spezifisch sind in einer aus einem Patienten isolierten biologischen Probe. In bestimmten Ausführungsformen umfasst der Nachweis (i) die Kontaktierung der biologischen Probe mit einem Mittel, das spezifisch an die Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, oder den Teil davon, an das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon, an den Antikörper oder an cytotoxische oder Helfer-T-Lymphozyten, die für das Tumor-assoziierte Antigen oder Teile davon spezifisch sind, bindet und (ii) den Nachweis der Komplexbildung zwischen dem Mittel und der Nukleinsäure oder dem Teil davon, dem Tumor-assoziierten Antigen oder dem Teil davon, dem Antikörper oder den cytotoxischen oder Helfer-T-Lymphozyten. In einer Ausführungsform zeichnet sich die Erkrankung durch die Expression oder abnormale Expression mehrerer verschiedener Tumor-assoziierten Antigene aus und der Nachweis umfasst einen Nachweis mehrerer Nukleinsäuren, die für die mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigene kodieren, oder von Teilen davon, den Nachweis der mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigene oder von Teilen davon, den Nachweis mehrerer Antikörper, die an die mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigene oder an Teile davon binden, oder den Nachweis mehrerer cytotoxischer oder Helfer-T-Lymphozyten, die für die mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigene spezifisch sind. In einer weiteren Ausführungsform wird die isolierte biologische Probe aus dem Patienten mit einer vergleichbaren normalen biologischen Probe verglichen.

**[0040]** Die erfindungsgemäßen Diagnoseverfahren können auch veränderte Methylierungsmuster des Promotorbereiches des jeweiligen Tumor-assoziierten Genproduktes nutzen. Der Nachweis solcher Methylierungsmuster kann unter Nutzung von auf PCR basierenden Verfahren, mit Hilfe von Restriktionsenzymen oder durch Sequenzierung erfolgen. Ein dazu geeignetes Test kann dabei folgendermaßen aufgebaut sein: (1) Extraktion von DNA aus Gewebeproben von Patienten z.B. unter Nutzung von paraffineingebettetem Material, (2) Behandlung der DNA mit Bisulfit-haltigen Reagenzien (z.B. wie beschrieben in Clark SJ et al., Nucleic Acids Res. 22(15):2990-7, 1994), (3) Amplifikation von DNA mit PCR, und (4) Analyse durch Bestimmung der Menge sequenzspezifischer Amplifikationsprodukte (z.B. durch quantitative PCR, Hybridisierungsverfahren wie Microarrayverfahren).

**[0041]** Die erfindungsgemäßen Diagnoseverfahren können auch eine Nutzung der erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigene als prognostische Marker betreffen, um eine Metastatisierung z.B. durch Testen des Migrationsverhalten von Zellen und daher einen verschlechterten Krankheitsverlauf zu präzisieren, wodurch unter anderem die Planung einer aggressiveren Therapie ermöglicht wird.

**[0042]** In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Bestimmung der Regression, des Verlaufs oder des Ausbruchs einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet, umfassend die Überwachung einer Probe aus einem Patienten, der die Erkrankung aufweist oder in Verdacht steht, an der Erkrankung zu erkranken in Bezug auf einen oder mehrere Parameter, die aus der Gruppe ausgewählt sind bestehend aus (i) der Menge der Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, oder eines Teil davon, (ii) der Menge des Tumor-assoziierten Antigens oder eines Teils davon, (iii) der Menge an Antikörpern, die an das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon binden, und (iv) der Menge an cytolytischen T-Zellen oder Helfer-T-Zellen, die für einen Komplex zwischen dem Tumor-assoziierten Antigen oder einem Teil davon und einem MHC-Molekül spezifisch sind. Vorzugsweise umfasst das Verfahren die Bestimmung des oder der Parameter zu einem ersten Zeitpunkt in einer ersten Probe und zu einem zweiten Zeitpunkt in einer weiteren Probe, wobei durch einen Vergleich der beiden Proben der Verlauf der Erkrankung ermittelt wird. In bestimmten Ausführungsformen zeichnet sich die Erkrankung durch die Expression oder abnormale Expression mehrerer verschiedener Tumor-assoziierten Antigene aus und die Überwachung umfasst eine Überwachung (i) der Menge mehrerer Nukleinsäuren, die für die mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigene kodieren, oder von Teilen davon und/oder (ii) der Menge der mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigene oder von Teilen davon und/oder (iii) der Menge mehrerer Antikörper, die an die mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigene oder an Teile davon binden, und/oder (iv) der Menge mehrerer cytolytischer T-Zellen oder Helfer-T-Zellen, die für Komplexe zwischen den mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigenen oder von Teilen davon und MHC-Molekülen spezifisch sind.

**[0043]** Ein Nachweis einer Nukleinsäure oder eines Teils davon oder eine Bestimmung bzw. Überwachung der Menge einer Nukleinsäure oder eines Teils davon kann erfindungsgemäß mit einer Polynukleotid-Sonde erfolgen, die spezifisch mit der Nukleinsäure oder dem Teil davon hybridisiert, oder kann durch selektive Amplifikation der Nukleinsäure oder des Teils davon erfolgen. In einer Ausführungsform umfasst die Polynukleotid-Sonde eine Sequenz von 6-50, insbesondere 10-30, 15-30 oder 20-30 zusammenhängenden Nukleotiden aus der Nukleinsäure.

**[0044]** In bestimmten Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Diagnoseverfahren erfolgt eine selektive Amplifikation des Promotorbereichs oder eines Teils davon einer Nukleinsäure, die für ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziiertes Antigen kodiert und in Form von genomischer DNA vorliegt, nach Behandlung mit einem bisulfit-haltigen Reagenz. Die Nukleinsäure wird vorzugsweise vor einer Behandlung mit dem bisulfit-haltigen Reagenz aus einer Probe eines zu untersuchenden Patienten isoliert. Die bei einer solchen Amplifikation verwendeten Oligonukleotide weisen vorzugsweise eine Sequenz auf, die an die mit dem bisulfit-haltigen Reagenz behandelte Nukleinsäure binden, vorzugsweise dazu vollständig komplementär sind. Vorzugsweise sind die Oligonukleotide einem unterschiedlichen Grad einer Methylierung der Nukleinsäure angepasst und bedingen differenzierbare Amplifikationsprodukte.

**[0045]** Ein Nachweis eines Tumor-assoziierten Antigens oder eines Teils davon oder eine Bestimmung bzw. Überwachung der Menge eines Tumor-assoziierten Antigens oder eines Teils davon kann erfindungsgemäß mit einem Antikörper erfolgen, der spezifisch an das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon bindet.

**[0046]** In bestimmten Ausführungsformen liegt das nachzuweisende Tumor-assoziierte Antigen oder der Teil davon in einem Komplex mit einem MHC-Molekül, insbesondere einem HLA-Molekül vor.

**[0047]** Ein Nachweis eines Antikörpers oder die Bestimmung bzw. Überwachung der Menge an Antikörpern kann erfindungsgemäß mit einem Protein oder Peptid erfolgen, das spezifisch an den Antikörper bindet.

**[0048]** Ein Nachweis von cytolytischen T-Zellen oder Helfer-T-Zellen oder die Bestimmung bzw. Überwachung der Menge an cytolytischen T-Zellen oder Helfer-T-Zellen, die für Komplexe zwischen einem Antigen oder einem Teil davon und MHC-Molekülen spezifisch sind, kann erfindungsgemäß mit einer Zelle erfolgen, die den Komplex zwischen dem Antigen oder dem Teil davon und einem MHC-Molekül präsentiert.

**[0049]** Die für einen Nachweis oder für eine Bestimmung bzw. Überwachung verwendete Polynukleotid-Sonde, der Antikörper, das Protein oder Peptid oder die Zelle sind vorzugsweise nachweisbar markiert. In bestimmten Ausführungsformen ist der nachweisbare Marker ein radioaktiver Marker oder ein Enzymmarker. Der Nachweis von T-Lymphozyten kann zusätzlich durch Nachweis ihrer Proliferation, ihrer Zytokinproduktion, sowie ihrer cytotoxischen Aktivität erfolgen, die durch die spezifische Stimulation mit dem Komplex aus MHC und Tumor-assoziiertem Antigen oder Teilen davon ausgelöst wird. Der Nachweis von T-Lymphozyten kann ferner durch ein rekombinantes MHC-Molekül oder auch einen Komplex aus mehreren MHC-Molekülen, die mit dem jeweiligen immunogenen Fragment aus einem oder mehreren der Tumor-assoziierten Antigene beladen sind, und durch Kontaktierung des spezifischen T-Zell-Rezeptors erfolgen, wodurch spezifische T-Lymphozyten identifiziert werden können.

**[0050]** In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Behandlung, Diagnose oder Überwachung einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet, umfassend die Verabreichung eines Antikörpers, der an das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon bindet und mit einem therapeutischen oder diagnostischen Mittel oder Stoff gekoppelt ist. Der Antikörper kann ein monoklonaler Antikörper sein. In weiteren Ausführungsformen ist der Antikörper ein chimärer oder humanisierter Antikörper oder ein Fragment eines natürlichen Antikörpers.

**[0051]** Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Behandlung eines Patienten mit einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet, umfassend (i) die Entfernung einer Probe mit immunreaktiven Zellen aus dem Patienten, (ii) die Kontaktierung der Probe mit einer Wirtszelle, die das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon exprimiert, unter Bedingungen, die eine Produktion cytolytischer T-Zellen gegen das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon begünstigen, und (iii) das Einbringen der cytolytischen T-Zellen in den Patienten in einer Menge, die geeignet ist, Zellen zu lysieren, die das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon exprimieren. Die Erfindung betrifft ebenfalls die Klonierung des T-Zell-Rezeptors von cytolytischen T-Zellen gegen das Tumor-assoziierte Antigen. Dieser kann in andere T-Zellen transferiert werden, die damit die erwünschte Spezifität erhalten und wie unter (üi) in den Patienten eingebracht werden können.

**[0052]** In einer Ausführungsform exprimiert die Wirtszelle ein HLA-Molekül endogen. In einer weiteren Ausführungsform exprimiert die Wirtszelle ein HLA-Molekül und/oder das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon rekombinant. Vorzugsweise ist die Wirtszelle nicht proliferativ. In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Wirtszelle eine Antigen-präsentierende Zelle, insbesondere eine dendritische Zelle, ein Monozyt oder ein Makrophage.

**[0053]** In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Behandlung eines Patienten mit einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet, umfassend (i) die Identifizierung einer für ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziiertes Antigen kodierenden Nukleinsäure, die von Zellen exprimiert wird, die mit der Erkrankung assoziiert sind, (ii) die Transfektion einer Wirtszelle mit der Nukleinsäure oder einem Teil davon, (iii) die Kultivierung der transfizierten Wirtszelle für eine Expression der Nukleinsäure (dies ist bei Erreichen einer hohen Transfektionsrate nicht obligat) und (iv) das Einbringen der Wirtszellen oder eines Extrakts davon in den Patienten in einer Menge, die geeignet ist, die Immunreaktion gegen die Zellen des Patienten, die mit der Erkrankung assoziiert sind, zu erhöhen. Das Verfahren kann ferner die Identifizierung eines MHC-Moleküls, das das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon präsentiert, umfassen, wobei die Wirtszelle das identifizierte MHC-Molekül exprimiert und das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon präsentiert. Die Immunreaktion kann eine B-Zellen-Reaktion oder eine T-Zellen-Reaktion umfassen. Des Weiteren kann eine T-Zellen-Reaktion die Produktion von cytolytischen T-Zellen und/oder Helfer-T-Zellen umfassen, die spezifisch für die Wirtszellen sind, die das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon präsentieren oder spezifisch für Zellen des Patienten sind, die das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon exprimieren.

**[0054]** Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Behandlung einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet, umfassend (i) die Identifikation von Zellen aus dem Patienten, die abnormale Mengen des Tumor-assoziierten Antigens exprimieren, (ii) die Isolierung einer Probe der Zellen, (üi) die Kultivierung der Zellen und (iv) das Einbringen der Zellen in den Patienten

in einer Menge, die geeignet ist, eine Immunreaktion gegen die Zellen auszulösen.

**[0055]** Vorzugsweise sind die erfindungsgemäß verwendeten Wirtszellen nicht proliferativ oder werden nicht proliferativ gemacht. Eine Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet, ist insbesondere Krebs.

**[0056]** Des weiteren betrifft die vorliegende Erfindung eine Nukleinsäure, die aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus SEQ ID NO: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309, 313 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon, (b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert, (c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist, und (d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist. Des weiteren betrifft die Erfindung eine Nukleinsäure, die für ein Protein oder Polypeptid kodiert, das eine Aminosäuresequenz umfasst, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus SEQ ID NOs: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228, 232, 236, 240, 244, 248, 252, 256, 260, 264, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280 bis 308, 310, 314 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon.

**[0057]** In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung Promotorsequenzen von erfindungsgemäßen Nukleinsäuren. Diese können funktionell mit einem anderen Gen vorzugsweise in einem Expressionsvektor verbunden werden, und somit die selektive Expression dieses Gens in entsprechenden Zellen gewährleisten.

**[0058]** In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung ein rekombinantes Nukleinsäuremolekül, insbesondere DNA- oder RNA-Molekül, das eine erfindungsgemäße Nukleinsäure umfasst.

**[0059]** Die Erfindung betrifft auch Wirtszellen, die eine erfindungsgemäße Nukleinsäure oder ein rekombinantes Nukleinsäuremolekül, das eine erfindungsgemäße Nukleinsäure umfasst, enthalten.

**[0060]** Die Wirtszelle kann ferner eine Nukleinsäure umfassen, die für ein HLA-Molekül kodiert. In einer Ausführungsform exprimiert die Wirtszelle das HLA-Molekül endogen. In einer weiteren Ausführungsform exprimiert die Wirtszelle das HLA-Molekül und/oder die erfindungsgemäße Nukleinsäure oder einen Teil davon rekombinant. Vorzugsweise ist die Wirtszelle nicht proliferativ. In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Wirtszelle eine Antigen-präsentierende Zelle, insbesondere eine dendritische Zelle, ein Monozyt oder ein Makrophage.

**[0061]** In einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung Oligonukleotide, die mit einer erfindungsgemäß identifizierten Nukleinsäure hybridisieren und als genetische Sonden oder als "Antisense"-Moleküle verwendet werden können. Nukleinsäuremoleküle in der Form von Oligonukleotid-Primern oder kompetenten Proben, die mit einer erfindungsgemäß identifizierten Nukleinsäure oder Teilen davon hybridisieren, können zum Auffinden von Nukleinsäuren verwendet werden, die zu der erfindungsgemäß identifizierten Nukleinsäure homolog sind. PCR-Amplifikation, Southern- und Northern-Hybridisierung können zum Auffinden homologer Nukleinsäuren eingesetzt werden. Die Hybridisierung kann unter niedrig-, besser unter mittel- und am besten unter hoch-stringenten Bedingungen erfolgen. Der Begriff „stringente Bedingungen“ betrifft erfindungsgemäß Bedingungen, die eine spezifische Hybridisierung zwischen Polynukleotiden erlauben.

**[0062]** In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung ein Protein, Polypeptid oder Peptid, das von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe bestehend aus SEQ ID NO: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309, 313 des Sequenzprotokolls einem Teil oder Derivat davon ausgewählt ist, (b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert, (c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist, und (d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist. In einer bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung ein Protein oder Polypeptid, das eine Aminosäuresequenz umfasst, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus SEQ ID NOs: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228, 232, 236, 240, 244, 248, 252, 256, 260, 264, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280 bis 308, 310, 314 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon.

**[0063]** In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung ein immunogenes Fragment eines erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigens. Das Fragment bindet vorzugsweise an einen menschlichen HLA-Rezeptor oder menschlichen Antikörper. Vorzugsweise umfasst ein erfindungsgemäßes Fragment eine Sequenz von mindestens 6, insbesondere mindestens 8, mindestens 10, mindestens 12, mindestens 15, mindestens 20, mindestens 30 oder mindestens 50 Aminosäuren.

**[0064]** In diesem Aspekt betrifft die Erfindung insbesondere ein Peptid, das eine Sequenz, ausgewählt aus der Gruppe

bestehend aus SEQ ID NO: 282-308, einem Teil oder Derivat davon aufweist oder umfasst.

**[0065]** In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung ein Mittel, das an ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziiertes Antigen oder an einen Teil davon bindet. In einer bevorzugten Ausführungsform ist das Mittel ein Antikörper. In weiteren Ausführungsformen ist der Antikörper ein chimärer, ein humanisierter oder mit kombinatorischen Techniken hergestellte Antikörper oder ein Fragment eines Antikörpers. Des weiteren betrifft die Erfindung einen Antikörper, der selektiv an einen Komplex aus (i) einem erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigen oder einem Teil davon und (ii) einem MHC-Molekül bindet, an das das erfindungsgemäß identifizierte Tumor-assoziierte Antigen oder der Teil davon bindet, wobei der Antikörper nicht alleine an (i) oder (ii) bindet. Ein erfindungsgemäßer Antikörper kann ein monoklonaler Antikörper sein. In weiteren Ausführungsformen ist der Antikörper ein chimärer oder humanisierter Antikörper oder ein Fragment eines natürlichen Antikörpers.

**[0066]** Des weiteren betrifft die Erfindung ein Konjugat zwischen einem erfindungsgemäßen Mittel, das an ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziiertes Antigen oder an einen Teil davon bindet, oder einem erfindungsgemäßen Antikörper und einem therapeutischen oder diagnostischen Mittel oder Stoff. In einer Ausführungsform ist das therapeutische oder diagnostische Mittel ein Toxin.

**[0067]** In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung einen Kit zum Nachweis der Expression oder abnormalen Expression eines erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigens, umfassend Mittel zum Nachweis (i) der Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, oder eines Teils davon, (ii) des Tumor-assoziierten Antigens oder eines Teils davon, (iii) von Antikörpern, die an das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon binden, und/oder (iv) von T-Zellen, die für einen Komplex zwischen dem Tumor-assoziierten Antigen oder einem Teil davon und einem MHC-Molekül spezifisch sind. In einer Ausführungsform sind die Mittel zum Nachweis der Nukleinsäure oder des Teils davon Nukleinsäuremoleküle für die selektive Amplifikation der Nukleinsäure, die insbesondere eine Sequenz von 6-50, insbesondere 10-30, 15-30 oder 20-30 zusammenhängenden Nukleotiden aus der Nukleinsäure umfassen.

**[0068]** Die Erfindung betrifft insbesondere folgendes:

1. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend ein Mittel, das die Expression oder Aktivität eines Tumor-assoziierten Antigens hemmt, wobei das Tumor-assoziierte Antigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus:

(a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 13, 1, 5, 9, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309, 313 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon,

(b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,

(c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist, und

(d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

2. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend ein Mittel mit tumorhemmender Aktivität, das selektiv ist für Zellen, die eine Expression oder abnormale Expression eines tumorassoziierten Antigens aufweisen, wobei das Tumor-assoziierte Antigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus

(a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 13, 1, 5, 9, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309, 313 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon,

(b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,

(c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist, und

(d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Ziffer 2, wobei das Mittel die Induktion des Zelltods, die Reduktion des Zellwachstums, eine Schädigung der Zellmembran oder eine Sekretion von Zytokinen bewirkt.

4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Ziffer 1 oder 2, wobei das Mittel eine Antisense-Nukleinsäure ist, die selektiv mit der Nukleinsäure hybridisiert, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert.

5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Ziffer 1 oder 2, wobei das Mittel ein Antikörper ist, der selektiv an das

## EP 2 314 309 A2

Tumor-assoziierte Antigen bindet.

6. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Ziffer 2, wobei das Mittel ein komplementaktivierender Antikörper ist, der selektiv an das Tumor-assoziierte Antigen bindet.

5

7. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend ein Mittel, das bei einer Verabreichung selektiv die Menge an Komplexen zwischen einem HLA-Molekül und einem Tumor-assoziierten Antigen oder einem Teil davon erhöht, wobei das Tumor-assoziierte Antigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus:

10

- (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 13, 1, 5, 9, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309, 313 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon,
- (b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,
- (c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist, und
- (d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

15

8. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Ziffer 7, wobei das Mittel einen oder mehrere Bestandteile umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt sind bestehend aus:

20

- (i) dem Tumor-assoziierten Antigen oder einem Teil davon,
- (ii) einer Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon kodiert,
- (iii) einer Wirtszelle, die das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon exprimiert, und
- (iv) isolierten Komplexen zwischen dem Tumor-assoziierten Antigen oder einem Teil davon und einem HLA-Molekül.

25

9. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Ziffer 1, 2 oder 7, wobei das Mittel mehrere Mittel umfasst, die jeweils selektiv die Expression oder Aktivität verschiedener Tumor-assoziiierter Antigene hemmen, jeweils selektiv für Zellen sind, die verschiedene Tumor-assoziierte Antigene exprimieren oder die Menge an Komplexen zwischen HLA-Molekülen und verschiedenen Tumor-assoziierten Antigenen oder Teilen davon erhöhen, wobei mindestens eines der Tumor-assoziierten Antigene eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus:

30

- (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 13, 1, 5, 9, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309, 313 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon,
- (b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,
- (c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist, und
- (d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

35

40

10. Pharmazeutische Zusammensetzung umfassend einen oder mehrer Bestandteile, die aus der Gruppe ausgewählt sind bestehend aus:

45

- (i) einem Tumor-assoziierten Antigen oder einem Teil davon,
- (ii) einer Nukleinsäure, die für ein Tumor-assoziiertes Antigen oder einen Teil davon kodiert,
- (iii) einem Antikörper, der an ein Tumor-assoziiertes Antigen oder einen Teil davon bindet,
- (iv) einer Antisense-Nukleinsäure, die spezifisch mit einer Nukleinsäure, die für ein Tumor-assoziiertes Antigen kodiert, hybridisiert,
- (v) einer Wirtszelle, die ein Tumor-assoziiertes Antigen oder einen Teil davon exprimiert, und
- (vi) isolierten Komplexen zwischen einem Tumor-assoziierten Antigen oder einem Teil davon und einem HLA-Molekül,

50

55

wobei das Tumor-assoziierte Antigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus:

## EP 2 314 309 A2

- (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 13, 1, 5, 9, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309, 313 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon,
- (b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,
- (c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist, und
- (d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.
- 5
- 10 11. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Ziffer 8 oder 10, wobei die Nukleinsäure unter (ii) in einem Expressionsvektor vorliegt.
12. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Ziffer 8 oder 10, wobei die Nukleinsäure unter (ii) funktionell mit einem Promotor verbunden ist.
- 15 13. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Ziffer 8 oder 10, wobei die Wirtszelle das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon sekretiert.
14. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Ziffer 8 oder 10, wobei die Wirtszelle zusätzlich ein HLA-Molekül exprimiert, das an das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon bindet.
- 20 15. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Ziffer 14, wobei die Wirtszelle das HLA-Molekül und/oder das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon rekombinant exprimiert.
- 25 16. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Ziffer 14, wobei die Wirtszelle das HLA-Molekül endogen exprimiert.
17. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Ziffer 8, 10, 14 oder 16, wobei die Wirtszelle eine Antigen-präsentierende Zelle ist.
- 30 18. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Ziffer 17, wobei die Antigen-präsentierende Zelle eine dendritische Zelle, ein Monozyt oder Makrophage ist.
19. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einer der Ziffern 8, 10 und 13-18, wobei die Wirtszelle nicht-proliferativ ist.
- 35 20. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Ziffer 5 oder 10, wobei der Antikörper ein monoklonaler Antikörper ist.
21. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Ziffer 5 oder 10, wobei der Antikörper ein chimärer oder humanisierter Antikörper ist.
- 40 22. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Ziffer 5 oder 10, wobei der Antikörper ein Fragment eines natürlichen Antikörpers ist.
23. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Ziffer 5 oder 10, wobei der Antikörper mit einem therapeutischen oder diagnostischen Mittel gekoppelt ist.
- 45 24. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Ziffer 4 oder 10, wobei die Antisense-Nukleinsäure eine Sequenz von 6-50 zusammenhängenden Nukleotiden aus der Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, umfasst.
- 50 25. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einer der Ziffern 8 und 10-13, wobei das durch die pharmazeutische Zusammensetzung bereitgestellte Tumor-assoziierte Antigen oder der Teil davon an MHC-Moleküle auf der Oberfläche von Zellen bindet, die eine abnormale Menge des Tumor-assoziierten Antigens oder eines Teils davon exprimieren.
- 55 26. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Ziffer 25, wobei die Bindung eine cytolytische Reaktion hervorruft und/ oder eine Zytokinausschüttung induziert

## EP 2 314 309 A2

27. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einer der Ziffern 1-26, ferner umfassend einen pharmazeutisch verträglichen Träger und/oder ein Adjuvans.

28. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Ziffer 27, wobei das Adjuvans Saponin, GM-CSF, ein CpG-Nukleotid, Zytokin oder Chemokin ist.

29. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einer der Ziffern 1-28, die zur Behandlung einer Erkrankung eingesetzt werden kann, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet.

30. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Ziffer 29, wobei die Erkrankung Krebs ist.

31. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Ziffer 29, wobei die Erkrankung ein Colon-, Rektal-, Nieren-, Nebennieren-, Brust-, Prostata-, Gebärmutter-, Ovarial-, Endometrial-, Speiseröhren-, Blut-, Leber-, Pankreas-, Haut-, Gehirn- oder Lungenkrebs, ein Lymphom oder Neuroblastom, ein Lungen-, Brust-, Prostata-, Colontumor, Nierenzellular-, Zervix-, Colon- oder Mammakarzinom oder Metastasen der vorstehenden Krebsarten oder Tumore ist.

32. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einer der Ziffern 1-31, wobei das Tumor-assoziierte Antigen eine Aminosäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 14, 2, 6, 10, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228, 232, 236, 240, 244, 248, 252, 256, 260, 264, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280 bis 308, 310, 314 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon.

33. Verfahren zur Diagnose einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet, umfassend

(i) den Nachweis einer Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, oder eines Teils davon, und/oder

(ii) den Nachweis des Tumor-assoziierten Antigens oder eines Teils davon, und/oder

(iii) den Nachweis eines Antikörpers gegen das Tumor-assoziierte Antigen oder eines Teils davon und/oder

(iv) den Nachweis von cytotoxischen oder Helfer-T-Lymphozyten, die für das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon spezifisch sind, in einer aus einem Patienten isolierten biologischen Probe, wobei

das Tumor-assoziierte Antigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus:

(a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 13, 1, 5, 9, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309, 313 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon,

(b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,

(c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist, und

(d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

34. Verfahren nach Ziffer 33, wobei der Nachweis

(i) die Kontaktierung der biologischen Probe mit einem Mittel, das spezifisch an die Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, oder den Teil davon, an das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon, an den Antikörper oder an die cytotoxischen oder Helfer-T-Lymphozyten bindet, und

(ii) den Nachweis der Komplexbildung zwischen dem Mittel und der Nukleinsäure oder dem Teil davon, dem Tumor-assoziierten Antigen oder dem Teil davon, dem Antikörper oder den cytotoxischen oder Helfer-T-Lymphozyten umfasst.

35. Verfahren nach Ziffer 33 oder 34, wobei der Nachweis mit dem Nachweis in einer vergleichbaren normalen biologischen Probe verglichen wird.

## EP 2 314 309 A2

36. Verfahren nach einer der Ziffern 33-35, wobei sich die Erkrankung durch die Expression oder abnormale Expression mehrerer verschiedener Tumor-assoziiertes Antigene auszeichnet und der Nachweis einen Nachweis mehrerer Nukleinsäuren, die für die mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigene kodieren, oder von Teilen davon, den Nachweis der mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigene oder von Teilen davon, den Nachweis mehrerer Antikörper, die an die mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigene oder an Teile davon binden, oder den Nachweis mehrerer cytotoxischer oder Helfer-T-Lymphozyten, die für die mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigene spezifisch sind, umfasst.
37. Verfahren nach einer der Ziffern 33-36, wobei der Nachweis der Nukleinsäure oder des Teils davon mit einer Polynukleotid-Sonde erfolgt, die spezifisch mit der Nukleinsäure oder dem Teil davon hybridisiert.
38. Verfahren nach Ziffer 37, wobei die Polynukleotid-Sonde eine Sequenz von 6-50 zusammenhängenden Nukleotiden aus der Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, umfasst.
39. Verfahren nach einer der Ziffern 33-36, wobei der Nachweis der Nukleinsäure oder des Teils davon durch selektive Amplifikation der Nukleinsäure oder des Teils davon erfolgt.
40. Verfahren nach einer der Ziffern 33-36, wobei das nachzuweisende Tumor-assoziierte Antigen oder der Teil davon in einem Komplex mit einem MHC-Molekül vorliegt.
41. Verfahren nach Ziffer 40, wobei das MHC-Molekül ein HLA-Molekül ist.
42. Verfahren nach einer der Ziffern 33-36 und 40-41, wobei der Nachweis des Tumor-assoziierten Antigens oder des Teils davon mit einem Antikörper erfolgt, der spezifisch an das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon bindet.
43. Verfahren nach einer der Ziffern 33-36, wobei der Nachweis des Antikörpers mit einem Protein oder Peptid erfolgt, das spezifisch an den Antikörper bindet.
44. Verfahren zur Bestimmung der Regression, des Verlaufs oder des Ausbruchs einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet, umfassend die Überwachung einer Probe aus einem Patienten, der die Erkrankung aufweist oder in Verdacht steht, an der Erkrankung zu erkranken, in Bezug auf einen oder mehrere Parameter, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:
- (i) der Menge der Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, oder eines Teils davon,
  - (ii) der Menge des Tumor-assoziierten Antigens oder eines Teils davon,
  - (iii) der Menge an Antikörpern, die an das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon binden, und
  - (iv) der Menge an cytolytischen oder Zytokin-ausschüttenden T-Zellen, die für einen Komplex zwischen dem Tumor-assoziierten Antigen oder einem Teil davon und einem MHC-Molekül spezifisch sind, wobei das Tumor-assoziierte Antigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus:
    - (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 13, 1, 5, 9, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309, 313 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon,
    - (b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,
    - (c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist, und
    - (d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist
45. Verfahren nach Ziffer 44, wobei das Verfahren die Bestimmung des oder der Parameter zu einem ersten Zeitpunkt in einer ersten Probe und zu einem zweiten Zeitpunkt in einer weiteren Probe umfasst und durch einen Vergleich der beiden Proben der Verlauf der Erkrankung ermittelt wird.
46. Verfahren nach Ziffer 44 oder 45, wobei die Erkrankung sich durch die Expression oder abnormale Expression mehrerer verschiedener Tumor-assoziiertes Antigene auszeichnet und die Überwachung eine Überwachung

## EP 2 314 309 A2

- (i) der Menge mehrerer Nukleinsäuren, die für die mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigene kodieren, oder von Teilen davon,
- (ii) der Menge der mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigene oder von Teilen davon,
- (iii) der Menge mehrerer Antikörper, die an die mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigene oder an Teile davon binden, und/oder
- (iv) der Menge mehrerer cytolytischer oder Zytokine-ausschüttender T-Zellen, die für Komplexe zwischen den mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigenen oder von Teilen davon und MHC-Molekülen spezifisch sind, umfasst

47. Verfahren nach einer der Ziffern 44-46, wobei die Überwachung der Menge der Nukleinsäure oder des Teils davon mit einer Polynukleotid-Sonde erfolgt, die spezifisch mit der Nukleinsäure oder dem Teil davon hybridisiert.

48. Verfahren nach Ziffer 47, wobei die Polynukleotid-Sonde eine Sequenz von 6-50 zusammenhängenden Nukleotiden aus der Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, umfasst.

49. Verfahren nach einer der Ziffern 44-46, wobei die Überwachung der Menge der Nukleinsäure oder des Teils davon durch selektive Amplifikation der Nukleinsäure oder des Teils davon erfolgt.

50. Verfahren nach einer der Ziffern 44-46, wobei die Überwachung der Menge des Tumor-assoziierten Antigens oder des Teils davon mit einem Antikörper erfolgt, der spezifisch an das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon bindet.

51. Verfahren nach einer der Ziffern 44-46, wobei die Überwachung der Menge an Antikörpern mit einem Protein oder Peptid erfolgt, das spezifisch an den Antikörper bindet

52. Verfahren nach einer der Ziffern 44-46, wobei die Überwachung der Menge an cytolytischen oder Zytokin-ausschüttenden T-Zellen mit einer Zelle erfolgt, die den Komplex zwischen dem Tumor-assoziierten Antigen oder dem Teil davon und einem MHC-Molekül präsentiert.

53. Verfahren nach einer der Ziffern 37-38, 42-43, 47-48 und 50-52, wobei die Polynukleotid-Sonde, der Antikörper, das Protein oder Peptid oder die Zelle nachweisbar markiert sind.

54. Verfahren nach Ziffer 53, wobei der nachweisbare Marker ein radioaktiver Marker oder ein Enzymmarker ist.

55. Verfahren nach einer der Ziffern 33-54, wobei die Probe Körperflüssigkeit und/oder Körpergewebe umfasst.

56. Verfahren zur Behandlung einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet, umfassend die Verabreichung einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einer der Ziffern 1-32, wobei das Tumor-assoziierte Antigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus:

- (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 13, 1, 5, 9, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309, 313 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon,
- (b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,
- (c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist, und
- (d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

57. Verfahren zur Behandlung, Diagnose oder Überwachung einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet, umfassend die Verabreichung eines Antikörpers, der an das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon bindet und mit einem therapeutischen oder diagnostischen Mittel gekoppelt ist, wobei das Tumor-assoziierte Antigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus:

- (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 13, 1, 5, 9, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97,

## EP 2 314 309 A2

101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309, 313 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon,  
(b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,  
(c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist, und  
(d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

58. Verfahren nach Ziffer 42, 50 oder 57, wobei der Antikörper ein monoklonaler Antikörper ist.

59. Verfahren nach Ziffer 42, 50 oder 57, wobei der Antikörper ein chimärer oder humanisierter Antikörper ist

60. Verfahren nach Ziffer 42, 50 oder 57, wobei der Antikörper ein Fragment eines natürlichen Antikörpers ist.

61. Verfahren zur Behandlung eines Patienten mit einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet, umfassend:

(i) die Entfernung einer Probe mit immunreaktiver Zellen aus dem Patienten,  
(ii) die Kontaktierung der Probe mit einer Wirtszelle, die das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon exprimiert, unter Bedingungen, die eine Produktion cytolytischer oder Zytokine-ausschüttender T-Zellen gegen das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon begünstigen, und  
(iii) das Einbringen der cytolytischen oder Zytokine-ausschüttenden T-Zellen in den Patienten in einer Menge, die geeignet ist, Zellen zu lysieren, die das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon exprimieren, wobei das Tumor-assoziierte Antigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus:

(a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 13, 1, 5, 9, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309, 313 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon,  
(b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,  
(c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist, und  
(d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

62. Verfahren nach Ziffer 61, wobei die Wirtszelle ein HLA-Molekül rekombinant exprimiert, das an das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon bindet.

63. Verfahren nach Ziffer 62, wobei die Wirtszelle ein HLA-Molekül endogen exprimiert, das an das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon bindet.

64. Verfahren zur Behandlung eines Patienten mit einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet, umfassend:

(i) die Identifizierung einer Nukleinsäure, die von Zellen exprimiert wird, die mit der Erkrankung assoziiert sind, wobei die Nukleinsäure aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus:

(a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 13, 1, 5, 9, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309, 313 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon,  
(b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,  
(c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist, und  
(d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist,

(ii) die Transfektion einer Wirtszelle mit der Nukleinsäure oder einem Teil davon,  
(iii) die Kultivierung der transfizierten Wirtszelle für eine Expression der Nukleinsäure, und  
(iv) das Einbringen der Wirtszellen oder eines Extrakts davon in den Patienten in einer Menge, die geeignet ist,

## EP 2 314 309 A2

die Immunreaktion gegen die Zellen des Patienten, die mit der Erkrankung assoziiert sind, zu erhöhen.

- 5 65. Verfahren nach Ziffer 64, ferner umfassend die Identifizierung eines MHC-Moleküls, das das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon präsentiert, wobei die Wirtszelle das identifizierte MHC-Molekül exprimiert und das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon präsentiert.
- 10 66. Verfahren nach Ziffer 64 oder 65, wobei die Immunreaktion eine B-Zellen-Reaktion oder eine T-Zellen-Reaktion umfasst.
- 10 67. Verfahren nach Ziffer 66, wobei die Immunreaktion eine T-Zellen-Reaktion ist, umfassend die Produktion cytolytischer oder Zytokine-ausschüttender T-Zellen, die spezifisch für die Wirtszellen sind, die das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon präsentieren oder spezifisch für Zellen des Patienten sind, die das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon exprimieren.
- 15 68. Verfahren nach einer der Ziffern 61-67, wobei die Wirtszellen nicht-proliferativ sind.
69. Verfahren zur Behandlung einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet, umfassend:
- 20 (i) die Identifikation von Zellen aus dem Patienten, die abnormale Mengen des Tumor-assoziierten Antigens exprimieren,  
(ii) die Isolierung einer Probe der Zellen,  
(iii) die Kultivierung der Zellen, und  
(iv) das Einbringen der Zellen in den Patienten in einer Menge, die geeignet ist, eine Immunreaktion gegen die  
25 Zellen auszulösen, wobei das Tumor-assoziierte Antigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus:
- (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 13, 1, 5, 9, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89,  
30 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309, 313 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon,  
(b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,  
(c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist, und  
35 (d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.
70. Verfahren nach einer der Ziffern 33-69, wobei die Erkrankung Krebs ist.
71. Verfahren zur Hemmung der Entwicklung von Krebs bei einem Patienten, umfassend die Verabreichung einer  
40 wirksamen Menge einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einer der Ziffern 1-32.
72. Verfahren nach einer der Ziffern 33-71, wobei das Tumor-assoziierte Antigen eine Aminosäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 14, 2, 6, 10, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54,  
45 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228, 232, 236, 240, 244, 248, 252, 256, 260, 264, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280 bis 308, 310, 314 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon.
73. Nukleinsäure, die aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus:
- 50 (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 13, 1, 5, 9, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183,  
55 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309, 313 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon,  
(b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,  
(c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist, und  
(d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

## EP 2 314 309 A2

- 5 74. Nukleinsäure, die für ein Protein oder Polypeptid kodiert, das eine Aminosäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 14, 2, 6, 10, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228, 232, 236, 240, 244, 248, 252, 256, 260, 264, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280 bis 308, 310, 314 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon.
75. Rekombinantes DNA- oder RNA-Molekül, das eine Nukleinsäure nach Ziffer 73 oder 74 umfasst.
- 10 76. Rekombinantes DNA-Molekül nach Ziffer 75, wobei das rekombinante DNA-Molekül ein Vektor ist.
77. Rekombinantes DNA-Molekül nach Ziffer 76, wobei der Vektor ein viraler Vektor oder ein Bakteriophage ist.
- 15 78. Rekombinantes DNA-Molekül nach einer der Ziffern 75-77, das ferner Expressionskontrollsequenzen umfasst, die die Expression der Nukleinsäure steuern.
79. Rekombinantes DNA-Molekül nach Ziffer 78, wobei die Expressionskontrollsequenzen homo- oder heterolog zu der Nukleinsäure sind.
- 20 80. Wirtszelle, die eine Nukleinsäure nach Ziffer 73 oder 74 oder ein rekombinantes DNA-Molekül nach einer der Ziffern 75-79 umfasst.
81. Wirtszelle nach Ziffer 80, die ferner eine Nukleinsäure umfasst, die für ein HLA-Molekül kodiert.
- 25 82. Protein oder Polypeptid, das von einer Nukleinsäure nach Ziffer 73 kodiert wird.
83. Protein oder Polypeptid, das eine Aminosäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 14, 2, 6, 10, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228, 232, 236, 240, 244, 248, 252, 256, 260, 264, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280 bis 308, 310, 314 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon.
- 30 84. Immunogenes Fragment des Proteins oder Polypeptids nach Ziffer 82 oder 83.
85. Fragment des Proteins oder Polypeptids nach Ziffer 82 oder 83, das an einen menschlichen HLA-Rezeptor oder menschlichen Antikörper bindet.
- 35 86. Mittel, das spezifisch an ein Protein oder Polypeptid oder an einen Teil davon bindet, wobei das Protein oder Polypeptid von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus:
- 40 (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 13, 1, 5, 9, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309, 313 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon,
- 45 (b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,
- (c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist, und
- (d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist
- 50 87. Mittel nach Ziffer 86, wobei das Protein oder Polypeptid eine Aminosäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 14, 2, 6, 10, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228, 232, 236, 240, 244, 248, 252, 256, 260, 264, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280 bis 308, 310, 314 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon.
- 55 88. Mittel nach Ziffer 86 oder 87, wobei das Mittel ein Antikörper ist.
89. Mittel nach Ziffer 88, wobei der Antikörper ein monoklonaler, chimärer oder humanisierter Antikörper oder ein Fragment eines Antikörpers ist.

## EP 2 314 309 A2

90. Antikörper, der selektiv an einen Komplex aus:

(i) einem Protein oder Polypeptid oder einem Teil davon und  
(ii) einem MHC-Molekül bindet, an das das Protein oder Polypeptid oder der Teil davon bindet, wobei der Antikörper nicht alleine an (i) oder (ii) bindet und das Protein oder Polypeptid von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus:

- (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 13, 1, 5, 9, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309, 313 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon,  
(b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,  
(c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist, und  
(d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

91. Antikörper nach Ziffer 90, wobei das Protein oder Polypeptid eine Aminosäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 14, 2, 6, 10, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228, 232, 236, 240, 244, 248, 252, 256, 260, 264, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280 bis 308, 310, 314 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon.

92. Antikörper nach Ziffer 90 oder 91, wobei der Antikörper ein monoklonaler, chimärer oder humanisierter Antikörper oder ein Fragment eines Antikörpers ist.

93. Konjugat zwischen einem Mittel nach einer der Ziffern 86-89 oder einem Antikörper nach einer der Ziffern 90-92 und einem therapeutischen oder diagnostischen Mittel.

94. Konjugat nach Ziffer 93, wobei das therapeutische oder diagnostische Mittel ein Toxin ist.

95. Kit zum Nachweis der Expression oder abnormalen Expression eines Tumorassoziierten Antigens, umfassend Mittel zum Nachweis

- (i) der Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, oder eines Teils davon,  
(ii) des Tumor-assoziierten Antigens oder eines Teils davon,  
(iii) von Antikörpern, die an das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon binden, und/oder  
(iv) von T-Zellen, die für einen Komplex zwischen dem Tumor-assoziierten Antigen oder einem Teil davon und einem MHC-Molekül spezifisch sind, wobei das Tumor-assoziierte Antigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus:

- (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 13, 1, 5, 9, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309, 313 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon,  
(b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,  
(c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist, und  
(d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

96. Kit nach Ziffer 95, wobei die Mittel zum Nachweis der Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, oder eines Teils davon Nukleinsäuremoleküle für die selektive Amplifikation der Nukleinsäure sind.

97. Kit nach Ziffer 96, wobei die Nukleinsäuremoleküle für die selektive Amplifikation der Nukleinsäure eine Sequenz von 6-50 zusammenhängenden Nukleotiden aus der Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, umfassen.

98. Rekombinantes DNA-Molekül, umfassend eine Promotorregion, die von einer Nukleinsäure abgeleitet ist, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 13, 1, 5, 9,

## EP 2 314 309 A2

17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309, 313 des Sequenzprotokolls.

5

99. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend ein Mittel, das die Expression oder Aktivität der Tumorantigene gemäß SEQ ID NOs: 14, 2, 6, 10, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228, 232, 236, 240, 244, 248, 252, 256, 260, 264, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280 bis 308, 310, 314 des Sequenzprotokolls hemmt.

10

100. Antikörper, der an die extrazellulären Bereiche von Proteinen umfassend eine Sequenz gemäß SEQ ID NOs: 14, 2, 6, 10, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228, 232, 236, 240, 244, 248, 252, 256, 260, 264, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280 bis 308, 310, 314 des Sequenzprotokolls bindet

15

101. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Ziffer 99, wobei das Mittel eine Antisense-Nukleinsäure ist, die selektiv mit der Nukleinsäure hybridisiert, die für die Tumorantigene kodiert.

20

102. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Ziffer 101, wobei die Antisense-Nukleinsäure eine Sequenz von 6-50 zusammenhängenden Nukleotiden aus den Nukleinsäuren, die für die Tumorantigene kodieren, umfasst.

103. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Ziffer 99, wobei das Mittel RNA Interferenz (RNAi) ist.

25

104. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Ziffer 103, wobei die RNAi eine sog. short hairpin Struktur (shRNA) enthält.

105. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Ziffer 104, wobei shRNA durch Transkription nach Transfektion mit Expressionsvektoren entstehen.

30

106. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Ziffer 104, wobei shRNA durch Transkription von Retroviren entsteht

107. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Ziffer 104, wobei shRNA durch lentivirale Systeme vermittelt wird.

35

108. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Ziffer 99, wobei das Mittel ein kleines chemisches Molekül ist.

109. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Ziffer 108, wobei die kleinen chemischen Moleküle an die Tumorantigene binden

40

110. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Ziffer 109, wobei die kleinen chemischen Moleküle an die extrazellulären Bereiche von Proteinen umfassend eine Sequenz gemäß SEQ ID NOs: 14, 2, 6, 10, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228, 232, 236, 240, 244, 248, 252, 256, 260, 264, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280 bis 308, 310, 314 des Sequenzprotokolls binden.

45

111. Verfahren zur Behandlung Diagnose oder Überwachung eines metastasierenden Tumors, der sich durch die Expression oder abnormaler Expression mindestens eines Tumorantigenes auszeichnet, umfassend die Verabreichung eines Antikörpers, der an mindestens eines der Tumorantigene oder einen Teil davon bindet und mit einem therapeutischen oder diagnostischen Mittel gekoppelt ist, wobei das mindestens eine Tumorantigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird bestehend aus:

50

(a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 13, 1, 5, 9, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309, 313 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon,

55

- (b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,
- (c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist und
- (d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

- 5 112. Verfahren nach Ziffer 111, wobei der Antikörper ein monoklonaler Antikörper ist.
113. Verfahren nach Ziffer 111, wobei der Antikörper ein chimärer oder humanisierter Antikörper ist.
- 10 114. Verfahren nach Ziffer 111, wobei der Antikörper ein Fragment eines natürlichen Antikörpers ist

### Detaillierte Beschreibung der Erfindung

**[0069]** Erfindungsgemäß werden Gene beschrieben, die in Tumorzellen selektiv exprimiert oder aberrant exprimiert werden und Tumor-assoziierte Antigene darstellen.

15 **[0070]** Erfindungsgemäß sind diese Gene und/oder deren Genprodukte und/oder ihre Derivate und/oder Teile bevorzugte Zielstrukturen für therapeutische Ansätze. Konzeptionell können die therapeutischen Ansätze auf eine Hemmung der Aktivität des selektiv exprimierten Tumor-assoziierten Genproduktes zielen. Dies ist dann sinnvoll, wenn die aberrante respektive selektive Expression funktionell von tumorpathogenetischer Bedeutung ist und ihre Unterbindung mit einer selektiven Schädigung der entsprechenden Zellen einhergeht. Andere therapeutische Konzepte betrachten Tumor-assoziierte Antigene als Markierungen, die Effektormechanismen mit zellschädigendem Potential selektiv zu Tumorzellen rekrutieren. Hierbei ist die Funktion des Zielmoleküls selbst und seine Rolle bei der Tumorentstehung vollkommen unerheblich.

20 **[0071]** Mit "Derivat" einer Nukleinsäure ist erfindungsgemäß gemeint, dass einzelne oder multiple Nukleotidsubstitutionen, -deletionen und/oder -additionen in der Nukleinsäure vorliegen. Weiterhin umfasst der Begriff "Derivat" auch eine chemische Derivatisierung einer Nukleinsäure an einer Nukleotidbase, am Zucker oder am Phosphat eines Nukleotids. Der Begriff "Derivat" umfasst auch Nukleinsäuren, die nicht in der Natur vorkommende Nukleotide und Nukleotidanaloga enthalten.

25 **[0072]** Eine Nukleinsäure ist erfindungsgemäß vorzugsweise Desoxyribonukleinsäure (DNA) oder Ribonukleinsäure (RNA). Nukleinsäuren umfassen erfindungsgemäß genomische DNA, cDNA, mRNA, rekombinant hergestellte und chemisch synthetisierte Moleküle. Eine Nukleinsäure kann erfindungsgemäß als einzelsträngiges oder doppelsträngiges und lineares oder kovalent kreisförmig geschlossenes Molekül vorliegen.

30 **[0073]** Die erfindungsgemäß beschriebenen Nukleinsäuren sind vorzugsweise isoliert. Der Begriff "isolierte Nukleinsäure" bedeutet erfindungsgemäß, dass die Nukleinsäure (i) *in vitro* amplifiziert wurde, zum Beispiel durch Polymerase-Kettenreaktion (PCR), (ii) rekombinant durch Klonierung produziert wurde, (iii) gereinigt wurde, zum Beispiel durch Spaltung und gelelektrophoretische Auftrennung, oder (iv) synthetisiert wurde, zum Beispiel durch chemische Synthese. Eine isolierte Nukleinsäure ist eine Nukleinsäure, die für eine Manipulierung durch rekombinante DNA-Techniken zur Verfügung steht.

35 **[0074]** Eine Nukleinsäure ist dann zu einer anderen Nukleinsäure "komplementär", wenn die beiden Sequenzen miteinander hybridisieren und ein stabiles Duplexmolekül eingehen können, wobei die Hybridisierung vorzugsweise unter Bedingungen erfolgt, die eine spezifische Hybridisierung zwischen Polynukleotiden erlauben (stringente Bedingungen). Stringente Bedingungen sind beispielsweise in Molecular Cloning: A Laboratory Manual, J. Sambrook et al., Hrsg., 2. Auflage, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, 1989, oder Current Protocols in Molecular Biology, F.M. Ausubel et al., Hrsg., John Wiley & Sons, Inc., New York beschrieben und betreffen beispielsweise die Hybridisierung bei 65°C in Hybridisierungspuffer (3,5 x SSC, 0,02% Ficoll, 0,02% Polyvinylpyrrolidon, 0,02% Rinderse-  
40 rumalbumin, 2,5 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (pH 7), 0,5% SDS, 2 mM EDTA). SSC ist eine Lösung mit jeweils 0,15 M Natriumchlorid und Natriumcitrat, pH 7. Nach der Hybridisierung wird die Membran, auf die die DNA übertragen wurde, beispielsweise in 2 x SSC bei Raumtemperatur und sodann in 0,1 - 0,5 x SSC / 0,1 x SDS bei Temperaturen bis 68°C gewaschen.

45 **[0075]** Komplementäre Nukleinsäuren weisen erfindungsgemäß mindestens 40%, insbesondere mindestens 50%, mindestens 60%, mindestens 70%, mindestens 80%, mindestens 90% und vorzugsweise mindestens 95%, mindestens 98% oder mindestens 99% Identität der Nukleotide auf.

50 **[0076]** Nukleinsäuren, die für Tumor-assoziierte Antigene kodieren, können erfindungsgemäß alleine oder in Kombination mit anderen Nukleinsäuren, insbesondere heterologen Nukleinsäuren, vorliegen. In bevorzugten Ausführungsformen liegt eine Nukleinsäure funktionell in Verbindung mit Expressionskontrollsequenzen oder regulatorischen Sequenzen vor, die in Bezug zu der Nukleinsäure homolog oder heterolog sein können. Eine kodierende Sequenz und eine regulatorische Sequenz sind dann "funktionell" miteinander verbunden, falls sie derart kovalent miteinander verknüpft sind, dass die Expression oder Transkription der kodierenden Sequenz unter der Kontrolle oder unter dem Einfluss der regulatorischen Sequenz steht. Falls die kodierende Sequenz in ein funktionelles Protein translatiert werden soll, führt bei einer funktionellen Verbindung einer regulatorischen Sequenz mit der kodierenden Sequenz eine Induktion der

regulatorischen Sequenz zu einer Transkription der kodierenden Sequenz, ohne dass es zu einer Leserasterverschiebung in der kodierenden Sequenz oder zu einem Unvermögen der kodierenden Sequenz kommt, in das gewünschte Protein oder Peptid translatiert zu werden.

**[0077]** Der Begriff "Expressionskontrollsequenz" oder „regulatorische Sequenz" umfasst erfindungsgemäß Promotoren, Enhancer und andere Kontrollelemente, die die Expression eines Gens steuern. In bestimmten erfindungsgemäßen Ausführungsformen sind die Expressionskontrollsequenzen regulierbar. Die genaue Struktur von regulatorischen Sequenzen kann speziesabhängig oder zelltypusabhängig variieren, umfasst jedoch im allgemeinen 5'-nicht-transkribierte und 5'-nicht-translatierte Sequenzen, die an der Initiation der Transkription bzw. Translation beteiligt sind wie TATA-Box, Capping-Sequenz, CAAT-Sequenz und ähnliches. Insbesondere umfassen 5'-nicht-transkribierte Regulationssequenzen eine Promotorregion, die eine Promotorsequenz für eine transkriptionelle Kontrolle des funktionell verbundenen Gens einschließt. Regulatorische Sequenzen können auch Enhancersequenzen oder stromaufwärts gelegene Aktivatorsequenzen umfassen.

**[0078]** Zum einen können also die hier dargestellten Tumorassoziierten Antigene mit beliebigen Expressionskontrollsequenzen und Promotoren kombiniert werden. Zum anderen aber können erfindungsgemäß die Promotoren der hier dargestellten Tumor-assoziierten Genprodukte mit beliebigen anderen Genen kombiniert werden. Dies erlaubt, die selektive Aktivität dieser Promotoren zu nutzen.

**[0079]** Des weiteren kann eine Nukleinsäure erfindungsgemäß in Verbindung mit einer anderen Nukleinsäure vorliegen, die für ein Polypeptid kodiert, das eine Sekretion des durch die Nukleinsäure kodierten Proteins oder Polypeptids aus einer Wirtszelle steuert. Auch kann eine Nukleinsäure erfindungsgemäß in Verbindung mit einer anderen Nukleinsäure vorliegen, die für ein Polypeptid kodiert, das eine Verankerung des kodierten Proteins oder Polypeptids auf der Zellmembran der Wirtszelle oder seine Kompartimentalisierung in bestimmte Organellen dieser Zelle herbeiführt. Gleichmaßen kann eine Verbindung mit einer Nukleinsäure erfolgen, die ein Reportergen oder einen beliebigen "Tag" darstellt.

**[0080]** In einer bevorzugten Ausführungsform ist ein rekombinantes DNA-Molekül erfindungsgemäß ein Vektor, gegebenenfalls mit einem Promotor, der die Expression einer Nukleinsäure, z.B. einer Nukleinsäure, die für eine erfindungsgemäßes Tumor-assoziiertes Antigen kodiert, steuert. Der Begriff "Vektor" wird dabei in seiner allgemeinsten Bedeutung verwendet und umfasst jegliche intermediären Vehikel für eine Nukleinsäure, die es z.B. ermöglichen, die Nukleinsäure in prokaryontische und/oder in eukaryontische Zellen einzubringen und gegebenenfalls in ein Genom zu integrieren. Solche Vektoren werden vorzugsweise in der Zelle repliziert und/oder exprimiert. Ein intermediäres Vehikel kann z.B. für den Gebrauch bei der Elektroporation, beim Mikroprojektilbeschuss, bei der liposomalen Verabreichung, beim Transfer mit Hilfe von Agrobakterien oder bei der Insertion über DNA- oder RNA-Viren angepasst sein. Vektoren umfassen Plasmide, Phagemide, Bacteriophage oder Virusgenome.

**[0081]** Die Nukleinsäuren, die für ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziiertes Antigen kodieren, können für eine Transfektion von Wirtszellen eingesetzt werden. Mit Nukleinsäuren ist dabei sowohl rekombinante DNA wie auch RNA gemeint. Rekombinante RNA kann durch *in vitro*-Transkription von einer DNA-Matrize hergestellt werden. Sie kann des weiteren vor Applikation durch stabilisierende Sequenzen, Capping und Poly-Adenylierung modifiziert werden.

**[0082]** Der Begriff "Wirtszelle" betrifft erfindungsgemäß jede Zelle, die mit einer exogenen Nukleinsäure transformierbar oder transfizierbar ist. Der Begriff "Wirtszellen" umfasst erfindungsgemäß prokaryontische (z.B. *E. coli*) oder eukaryontische (z.B. dendritische Zellen, B-Zellen, CHO-Zellen, COS-Zellen, K562-Zellen, Hefezellen und Insektenzellen). Besonders bevorzugt sind Säugerzellen wie Zellen aus Mensch, Maus, Hamster, Schwein, Ziege und Primaten. Die Zellen können aus einer Vielzahl von Gewebetypen abgeleitet sein und umfassen primäre Zellen und Zelllinien. Spezifische Beispiele umfassen Keratinozyten, periphere Bluteukozyten, Stammzellen des Knochenmarks und embryonale Stammzellen. In weiteren Ausführungsformen ist die Wirtszelle eine Antigen-präsentierende Zelle, insbesondere eine dendritische Zelle, ein Monozyt oder Makrophage. Eine Nukleinsäure kann in der Wirtszelle in einer einzigen oder in mehreren Kopien vorliegen und wird in einer Ausführungsform in der Wirtszelle exprimiert.

**[0083]** Der Begriff "Expression" wird erfindungsgemäß in seiner allgemeinsten Bedeutung verwendet und umfasst die Produktion von RNA oder von RNA und Protein. Er umfasst auch eine teilweise Expression von Nukleinsäuren. Des weiteren kann die Expression transient oder stabil erfolgen. Bevorzugte Expressionssysteme in Säugerzellen umfassen pcDNA3.1 und pRc/CMV (Invitrogen, Carlsbad, CA), die einen selektierbaren Marker enthalten wie ein Gen, das eine Resistenz gegenüber G418 verleiht (und somit eine Selektion stabil transfizierter Zelllinien ermöglicht), und die Enhancer-Promotor-Sequenzen von Cytomegalovirus (CMV).

**[0084]** In den Fällen der Erfindung, in denen ein HLA-Molekül ein Tumor-assoziiertes Antigen oder einen Teil davon präsentiert, kann ein Expressionsvektor auch eine Nukleinsäuresequenz umfassen, die für das HLA-Molekül kodiert. Die Nukleinsäuresequenz, die für das HLA-Molekül kodiert, kann auf demselben Expressionsvektor wie die Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon kodiert, vorliegen oder beide Nukleinsäuren können auf verschiedenen Expressionsvektoren vorliegen. Im letzteren Fall können die beiden Expressionsvektoren in eine Zelle cotransfiziert werden. Falls eine Wirtszelle weder das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon noch das HLA-

Molekül exprimiert, werden beide dafür kodierenden Nucleinsäuren entweder auf demselben Expressionsvektor oder auf verschiedenen Expressionsvektoren in die Zelle transfiziert. Falls die Zelle bereits das HLA-Molekül exprimiert, kann nur die Nucleinsäuresequenz, die für das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon kodiert, in die Zelle transfiziert werden.

5 **[0085]** Erfindungsgemäß umfasst sind Kits zur Amplifikation einer Nucleinsäure, die für ein Tumor-assoziiertes Antigen kodiert. Solche Kits umfassen beispielsweise ein Paar von Amplifikationsprimern, die an die Nucleinsäure hybridisieren, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert. Die Primer umfassen vorzugsweise eine Sequenz von 6-50, insbesondere 10-30, 15-30 oder 20-30 zusammenhängenden Nucleotiden aus der Nucleinsäure und sind nichtüberlappend, um die Bildung von Primer-Dimeren zu vermeiden. Einer der Primer wird an einen Strang der Nucleinsäure hybridisieren, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, und der andere Primer wird an den komplementären Strang in einer Anordnung hybridisieren, die eine Amplifikation der Nucleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, erlaubt.

10 **[0086]** "Antisense"-Moleküle oder "Antisense"-Nucleinsäuren können zur Regulierung, insbesondere der Reduktion der Expression einer Nucleinsäure verwendet werden. Der Begriff "Antisense-Molekül" oder "Antisense-Nucleinsäure" betrifft erfindungsgemäß ein Oligonucleotid, das ein Oligoribonucleotid, Oligodesoxyribonucleotid, modifiziertes Oligoribonucleotid oder modifiziertes Oligodesoxyribonucleotid ist und das unter physiologischen Bedingungen an DNA, die ein bestimmtes Gen umfasst, oder mRNA dieses Gens hybridisiert, wodurch die Transkription dieses Gens und/oder die Translation dieser mRNA gehemmt wird. Ein "Antisense-Molekül" umfasst erfindungsgemäß auch ein Konstrukt, das eine Nucleinsäure oder einen Teil davon in reverser Orientierung in Bezug auf ihren natürlichen Promotor enthält. Ein Antisense-Transkript einer Nucleinsäure oder eines Teils davon kann ein Duplexmolekül mit der natürlich vorkommenden mRNA, die das Enzym spezifiziert, eingehen und so eine Akkumulation von oder die Translation der mRNA in das aktive Enzym verhindern. Eine weitere Möglichkeit ist die Verwendung von Ribozymen zur Inaktivierung einer Nucleinsäure. Bevorzugte erfindungsgemäße Antisense-Oligonucleotide weisen eine Sequenz von 6-50, insbesondere 10-30, 15-30 oder 20-30 zusammenhängenden Nucleotiden aus der Ziel-Nucleinsäure auf und sind vorzugsweise vollständig zu der Ziel-Nucleinsäure oder einem Teil davon komplementär.

20 **[0087]** In bevorzugten Ausführungsformen hybridisiert das Antisense-Oligonucleotid mit einer N-terminalen oder 5'-stromaufwärts gelegenen Stelle wie einer Translationsinitiations-, Transkriptionsinitiations- oder Promotorstelle. In weiteren Ausführungsformen hybridisiert das Antisense-Oligonucleotid mit einer 3'-nicht-translatierten Region oder mRNA-Spleißstelle.

25 **[0088]** In einer Ausführungsform besteht ein erfindungsgemäßes Oligonucleotid aus Ribonucleotiden, Desoxyribonucleotiden oder einer Kombination davon. Dabei sind das 5'-Ende eines Nucleotids und das 3'-Ende eines anderen Nucleotids durch eine Phosphodiesterbindung miteinander verknüpft. Diese Oligonucleotide können in herkömmlicher Weise synthetisiert oder rekombinant produziert werden.

30 **[0089]** In bevorzugten Ausführungsformen ist ein erfindungsgemäßes Oligonucleotid ein "modifiziertes" Oligonucleotid. Dabei kann das Oligonucleotid, um beispielsweise seine Stabilität oder therapeutische Wirksamkeit zu erhöhen, auf verschiedenste Art und Weise modifiziert sein ohne dass seine Fähigkeit, an sein Ziel zu binden, beeinträchtigt wird. Der Begriff "modifiziertes Oligonucleotid" bedeutet erfindungsgemäß ein Oligonucleotid, bei dem (i) mindestens zwei seiner Nucleotide durch eine synthetische Internucleosidbindung (d.h. eine Internucleosidbindung, die keine Phosphodiesterbindung ist) miteinander verknüpft sind und/oder (ii) eine chemische Gruppe kovalent mit dem Oligonucleotid verbunden ist, die normalerweise nicht bei Nucleinsäuren auftritt. Bevorzugte synthetische Internucleosidbindungen sind Phosphorothioate, Alkylphosphonate, Phosphorodithioate, Phosphatester, Alkylphosphonothioate, Phosphoramidate, Carbamate, Carbonate, Phosphattriester, Acetamidate, Carboxymethylester und Peptide.

35 **[0090]** Der Begriff "modifiziertes Oligonucleotid" umfasst auch Oligonucleotide mit einer kovalent modifizierten Base und/oder Zucker. "Modifizierte Oligonucleotide" umfassen beispielsweise Oligonucleotide mit Zuckerresten, die kovalent an organische Gruppen mit einem geringen Molekulargewicht gebunden sind, die keine Hydroxylgruppe an der 3'-Position und keine Phosphatgruppe an der 5'-Position sind. Modifizierte Oligonucleotide können beispielsweise einen 2'-O-alkylierten Riboserest oder einen anderen Zucker anstelle von Ribose wie Arabinose umfassen.

40 **[0091]** Die erfindungsgemäß beschriebenen Proteine und Polypeptide sind vorzugsweise isoliert. Die Begriffe "isoliertes Protein" oder "isoliertes Polypeptid" bedeuten, dass das Protein oder Polypeptid von seiner natürlichen Umgebung getrennt ist. Ein isoliertes Protein oder Polypeptid kann in einem im wesentlichen aufgereinigten Zustand vorliegen. Der Begriff "im wesentlichen aufgereinigt" bedeutet, dass das Protein oder Polypeptid im wesentlichen frei von anderen Substanzen vorliegt, mit denen es in der Natur oder in vivo vorliegt.

45 **[0092]** Solche Proteine und Polypeptide dienen beispielsweise der Herstellung von Antikörpern und sind in einem immunologischen oder diagnostischen Assay oder als Therapeutika einsetzbar. Erfindungsgemäß beschriebene Proteine und Polypeptide können aus biologischen Proben wie Gewebe- oder Zellhomogenaten isoliert werden und können auch rekombinant in einer Vielzahl pro- oder eukaryontischer Expressionssysteme exprimiert werden.

**[0093]** "Derivate" eines Proteins oder Polypeptids oder einer Aminosäuresequenz im Sinne dieser Erfindung umfassen Aminosäure-Insertionsvarianten, Aminosäure-Deletionsvarianten und/oder Aminosäure-Substitutionsvarianten.

**[0094]** Aminosäure-Insertionsvarianten umfassen amino- und/oder carboxyterminale Fusionen, sowie Insertionen von

einzelnen oder mehreren Aminosäuren in einer bestimmten Aminosäuresequenz. Bei Aminosäure-Sequenzvarianten mit einer Insertion werden ein oder mehrere Aminosäurereste in eine vorbestimmte Stelle in einer Aminosäuresequenz eingebracht, obwohl eine zufällige Insertion mit geeignetem Screening des resultierenden Produkts auch möglich ist. Aminosäure-Deletionsvarianten sind durch das Entfernen von einer oder mehreren Aminosäuren aus der Sequenz charakterisiert. Aminosäure-Substitutionsvarianten zeichnen sich dadurch aus, dass wenigstens ein Rest in der Sequenz entfernt und ein anderer Rest an dessen Stelle eingefügt wird. Vorzugsweise befinden sich die Modifikationen an Positionen in der Aminosäuresequenz, die zwischen homologen Proteinen oder Polypeptiden nicht konserviert sind. Vorzugsweise werden Aminosäuren durch andere mit ähnlichen Eigenschaften, wie Hydrophobizität, Hydrophilizität, Elektronegativität, Volumen der Seitenkette und ähnliches, ersetzt (konservative Substitution). Konservative Substitutionen betreffen beispielsweise den Austausch einer Aminosäure durch eine andere, wobei beide Aminosäuren in derselben nachstehenden Gruppe aufgeführt sind:

1. kleine aliphatische, nicht-polare oder leicht-polare Reste: Ala, Ser, Thr (Pro, Gly)
2. negativ geladene Reste und ihre Amide: Asn, Asp, Glu, Gln
3. positiv geladene Reste: His, Arg, Lys
4. große aliphatische, nicht-polare Reste: Met, Leu, Ile, Val (Cys)
5. große aromatische Reste: Phe, Tyr, Trp.

**[0095]** Drei Reste sind aufgrund ihrer besonderen Rolle für die Proteinarchitektur in Klammern gesetzt. Gly ist der einzige Rest ohne eine Seitenkette und verleiht der Kette somit Flexibilität. Pro besitzt eine ungewöhnliche Geometrie, die die Kette stark einschränkt. Cys kann eine Disulfidbrücke bilden.

**[0096]** Die oben beschriebenen Aminosäure-Varianten können leicht mit Hilfe von bekannten Peptidsynthesetechniken wie z.B. durch "Solid Phase Synthesis" (Merrifield, 1964) und ähnliche Verfahren oder durch rekombinante DNA-Manipulation hergestellt werden. Techniken, um Substitutionsmutationen an vorbestimmten Stellen in DNA einzubringen, die eine bekannte oder teilweise bekannte Sequenz besitzt, sind gut bekannt und umfassen z.B. M13-Mutagenese. Die Manipulation von DNA-Sequenzen zur Herstellung von Proteinen mit Substitutionen, Insertionen oder Deletionen ist z.B. in Sambrook et. al. (1989) ausführlich beschrieben.

**[0097]** "Derivate" von Proteinen oder Polypeptiden umfassen erfindungsgemäß auch einzelne oder multiple Substitutionen, Deletionen und/oder Additionen jeglicher Moleküle, die mit dem Enzym assoziiert sind, wie Kohlenhydrate, Lipide und/oder Proteine oder Polypeptide. Ferner erstreckt sich der Begriff "Derivat" auch auf alle funktionellen chemischen Äquivalente der Proteine oder Polypeptide.

**[0098]** Ein Teil oder Fragment eines Tumor-assoziierten Antigens weist erfindungsgemäß eine funktionelle Eigenschaft des Polypeptids auf, aus dem es abgeleitet ist. Solche funktionellen Eigenschaften umfassen die Interaktion mit Antikörpern, die Interaktion mit anderen Polypeptiden oder Proteinen, die selektive Bindung von Nukleinsäuren und eine enzymatische Aktivität. Eine bedeutende Eigenschaft ist die Fähigkeit, einen Komplex mit HLA einzugehen und gegebenenfalls eine Immunreaktion zu erzeugen. Diese Immunreaktion kann auf Stimulation von cytotoxischen oder Helfer-T-Zellen beruhen. Vorzugsweise umfasst ein erfindungsgemäßer Teil oder Fragment eines Tumor-assoziierten Antigens eine Sequenz von mindestens 6, insbesondere mindestens 8, mindestens 10, mindestens 12, mindestens 15, mindestens 20, mindestens 30 oder mindestens 50 aufeinanderfolgenden Aminosäuren aus dem Tumor-assoziierten Antigen. Ein Teil oder Fragment eines Tumor-assoziierten Antigens ist vorzugsweise ein Teil des Tumor-assoziierten Antigens, der dem Nichttransmembrananteil, insbesondere dem extrazellulären Anteil des Antigens entspricht oder davon umfasst wird.

**[0099]** Ein Teil oder ein Fragment einer Nukleinsäure, die für ein Tumor-assoziiertes Antigen kodiert, betrifft erfindungsgemäß den Teil der Nukleinsäure, der zumindest für das Tumorassoziierte Antigen und/oder für einen Teil oder ein Fragment des Tumor-assoziierten Antigens wie vorstehend definiert kodiert. Vorzugsweise ist ein Teil oder Fragment einer Nukleinsäure, die für ein Tumor-assoziiertes Antigen kodiert, derjenige Teil, der dem offenen Leserahmen, insbesondere wie im Sequenzprotokoll angegeben entspricht.

**[0100]** Die Isolierung und Identifizierung von Genen, die für Tumor-assoziierte Antigene kodieren, ermöglicht auch die Diagnose einer Erkrankung, die sich durch die Expression von einem oder mehreren Tumor-assoziierten Antigenen auszeichnet. Diese Verfahren umfassen die Bestimmung einer oder mehrerer Nukleinsäuren, die für ein Tumor-assoziiertes Antigen kodieren, und/oder die Bestimmung der kodierten Tumor-assoziierten Antigene und/oder von davon abgeleiteten Peptiden. Eine Bestimmung der Nukleinsäure kann in herkömmlicher Weise erfolgen, einschließlich durch Polymerase-Kettenreaktion oder Hybridisierung mit einer markierten Sonde. Eine Bestimmung von Tumor-assoziierten Antigenen oder davon abgeleiteten Peptiden kann durch ein Screening von Patienten-Antisera in Bezug auf eine Erkennung des Antigens und/oder der Peptide erfolgen. Sie kann auch durch ein Screening von T-Zellen des Patienten auf Spezifität für das entsprechende Tumor-assoziierte Antigen erfolgen.

**[0101]** Die vorliegende Erfindung ermöglicht auch die Isolierung von Proteinen, die an hier beschriebene Tumor-assoziierte Antigene binden, einschließlich Antikörper und zelluläre Bindepartner der Tumor-assoziierten Antigene.

**[0102]** Erfindungsgemäß werden auch in bestimmten Ausführungsformen "dominant negative" Polypeptide bereitgestellt, die von Tumor-assoziierten Antigenen abgeleitet sind. Ein dominant negatives Polypeptid ist eine inaktive Variante eines Proteins, die durch Interaktion mit der zellulären Maschinerie ein aktives Protein von seiner Interaktion mit der zellulären Maschinerie verdrängt oder mit dem aktiven Protein kompetitiert, wodurch die Wirkung des aktiven Proteins verringert wird. Zum Beispiel kann ein dominant negativer Rezeptor, der einen Liganden bindet, jedoch kein Signal in Reaktion auf die Bindung des Liganden erzeugt, die biologische Wirkung des Liganden verringern. In ähnlicher Weise kann eine dominant negative katalytisch-inaktive Kinase, die normalerweise mit Zielproteinen interagiert, jedoch die Zielproteine nicht phosphoryliert, die Phosphorylierung der Zielproteine in Reaktion auf ein zelluläres Signal verringern. In ähnlicher Weise kann ein dominant negativer Transkriptionsfaktor, der an eine Promotorstelle in der Kontrollregion eines Gens bindet, jedoch die Transkription des Gens nicht erhöht, die Wirkung eines normalen Transkriptionsfaktors durch die Besetzung von Promotorbindestellen ohne eine Erhöhung der Transkription verringern.

**[0103]** Das Ergebnis der Expression eines dominant negativen Polypeptids in einer Zelle ist eine Verringerung der Funktion aktiver Proteine. Der Fachmann kann dominant negative Varianten eines Proteins beispielsweise durch herkömmliche Mutageneseverfahren und Bewerten der dominant negativen Wirkung des Varianten-Polypeptids herstellen.

**[0104]** Erfindungsgemäß umfasst sind auch Stoffe wie Polypeptide, die an Tumor-assoziierte Antigene binden. Solche Bindestoffe können z.B. in Screening-Assays für einen Nachweis von Tumor-assoziierten Antigenen und Komplexen von Tumor-assoziierten Antigenen mit ihren Bindepateern sowie bei einer Aufreinigung der Tumor-assoziierten Antigene und von Komplexen davon mit ihren Bindepateern Verwendung finden. Solche Stoffe können auch für eine Hemmung der Aktivität Tumor-assoziierten Antigene beispielsweise durch Bindung an solche Antigene Verwendung finden.

**[0105]** Erfindungsgemäß umfasst sind daher Bindestoffe wie z.B. Antikörper oder Antikörperfragmente, die die Fähigkeit aufweisen, selektiv an Tumor-assoziierte Antigene zu binden. Antikörper umfassen polyklonale und monoklonale Antikörper, die in herkömmlicher Weise hergestellt werden.

**[0106]** Solche Antikörper können Proteine in nativem und/oder denaturiertem Zustand erkennen (Anderson et al., J. Immunol. 143: 1899-1904, 1989; Gardsvoll, J. Immunol. Methods 234: 107-116, 2000; Kayyem et al., Eur. J. Biochem. 208: 1-8, 1992; Spiller et al., J. Immunol. Methods 224: 51-60, 1999).

**[0107]** Antiseren, die spezifische Antikörper enthalten, die an das Zielprotein spezifisch binden, können über verschiedene Standardverfahren hergestellt werden; vgl. beispielsweise „Monoclonal Antibodies: A Practical Approach“ von Philip Shepherd, Christopher Dean ISBN 0-19-963722-9, „Antibodies: A Laboratory Manual“ von Ed Harlow, David Lane ISBN: 0879693142 und „Using Antibodies: A Laboratory Manual: Portable Protocol NO“ von Edward Harlow, David Lane, Ed Harlow ISBN: 0879695447. Dabei ist auch möglich, affine und spezifische Antikörper zu generieren, die komplexe Membranproteine in ihrer nativen Form erkennen (Azorsa et al., J. Immunol. Methods 229: 35-48, 1999; Anderson et al., J. Immunol. 143: 1899-1904, 1989; Gardsvoll, J. Immunol. Methods. 234: 107-116, 2000). Dies ist vor allem für die Herstellung von Antikörpern von Bedeutung, die therapeutisch eingesetzt werden sollen, aber auch für viele diagnostische Anwendungen. Dazu kann sowohl mit dem gesamten Protein, mit extrazellulären Teilsequenzen, wie auch mit Zellen, die das Zielmolekül in physiologisch gefalteter Form exprimieren, immunisiert werden. Monoklonale Antikörper werden traditionell mit Hilfe der Hybridoma-Technologie hergestellt (Technische Details: siehe „Monoclonal Antibodies: A Practical Approach“ von Philip Shepherd, Christopher Dean ISBN 0-19-963722-9; „Antibodies: A Laboratory Manual“ von Ed Harlow, David Lane ISBN: 0879693142, "Using Antibodies: A Laboratory Manual: Portable Protocol NO" von Edward Harlow, David Lane, Ed Harlow ISBN: 0879695447).

**[0108]** Es ist bekannt, dass nur ein kleiner Teil eines Antikörpermoleküls, das Paratop, an der Bindung des Antikörpers an sein Epitop beteiligt ist (vgl. Clark, W.R. (1986), The Experimental Foundations of modern Immunology, Wiley & Sons, Inc., New York; Roitt, I. (1991), Essential Immunology, 7. Auflage, Blackwell Scientific Publications, Oxford). Die pFc'- und Fc-Regionen sind z.B. Effektoren der Komplementkaskade, sind jedoch nicht an der Antigenbindung beteiligt. Ein Antikörper, von dem die pFc'-Region enzymatisch abgespalten wurde oder der ohne die pFc'-Region hergestellt wurde, bezeichnet als F(ab')<sub>2</sub>-Fragment, trägt beide Antigenbindestellen eines vollständigen Antikörpers. In ähnlicher Weise trägt ein Antikörper, von dem die Fc-Region enzymatisch abgespalten wurde oder der ohne die Fc-Region hergestellt wurde, bezeichnet als Fab-Fragment, eine Antigenbindestelle eines intakten Antikörpermoleküls. Des Weiteren bestehen Fab-Fragmente aus einer kovalent gebundenen leichten Kette eines Antikörpers und einem Teil der schweren Kette des Antikörpers, bezeichnet als Fd. Die Fd-Fragmente sind die Haupt-Determinanten der Antikörper-Spezifität (ein einzelnes Fd-Fragment kann mit bis zu zehn verschiedenen leichten Ketten assoziiert werden, ohne die Spezifität des Antikörpers zu verändern) und Fd-Fragmente behalten bei einer Isolierung die Fähigkeit, an ein Epitop zu binden. Innerhalb des Antigen-bindenden Teils eines Antikörpers befinden sich komplementaritätsbestimmende Regionen (CDRs), die direkt mit dem Epitop des Antigens wechselwirken, und Gerüstregionen (FRs), die die Tertiärstruktur des Paratops aufrechterhalten. Sowohl in dem Fd-Fragment der schweren Kette als auch in der leichten Kette von IgG-Immunglobulinen befinden sich vier Gerüstregionen (FR1 bis FR4), die jeweils durch drei komplementaritätsbestimmende Regionen (CDR1 bis CDR3) getrennt sind. Die CDRs und insbesondere die CDR3-Regionen und noch mehr die CDR3-Region der schweren Kette sind größtenteils für die Antikörper-Spezifität verantwortlich.

**[0109]** Man weiß, dass die Nicht-CDR-Regionen eines Säuger-Antikörpers durch ähnliche Regionen von Antikörpern

mit der gleichen oder einer anderen Spezifität ersetzt werden können, wobei die Spezifität für das Epitop des ursprünglichen Antikörpers erhalten bleibt. Dies ermöglichte die Entwicklung sogenannter "humanisierter" Antikörper, bei denen nicht-menschliche CDRs kovalent mit menschlichen FR- und/oder Fc/pFc'-Regionen für die Herstellung eines funktionellen Antikörpers verbunden sind.

5 **[0110]** Dies nutzt die sogenannte "SLAM"-Technologie. Hierbei werden B-Zellen aus Vollblut isoliert und die Zellen monoklonalisiert. Anschließend wird der Überstand der vereinzelt B-Zelle auf ihre Antikörperspezifität hin analysiert. Im Gegensatz zur Hybridomatechnologie wird anschließend die variable Region des Antikörpergens durch eine Einzelzell-PCR amplifiziert und in einen geeigneten Vektor kloniert. Auf diese Art und Weise wird die Gewinnung von monoklonalen Antikörpern beschleunigt (de Wildt et al. J. Immunol. Methods 207:61-67, 1997).

10 **[0111]** Als anderes Beispiel beschreibt die WO 92/04381 die Herstellung und Verwendung von humanisierten RSV-Antikörpern aus Maus, bei denen mindestens ein Teil der FR-Regionen aus Maus durch FR-Regionen eines menschlichen Ursprungs ersetzt wurden. Solche Antikörper, einschließlich Fragmente intakter Antikörper mit einer Antigen-Bindfähigkeit werden oft als "chimäre" Antikörper bezeichnet.

15 **[0112]** Erfindungsgemäß werden auch F(ab')<sub>2</sub>-, Fab-, Fv- und Fd-Fragmente von Antikörpern, chimäre Antikörper, bei denen die Fc- und/oder FR- und/oder CDR1- und/oder CDR2- und/oder leichte Kette-CDR3-Regionen durch homologe menschliche oder nicht-menschliche Sequenzen ersetzt wurden, chimäre F(ab')<sub>2</sub>-Fragment-Antikörper, bei denen die FR- und/oder CDR1- und/oder CDR2- und/oder leichte Kette-CDR3-Regionen durch homologe menschliche oder nicht-menschliche Sequenzen ersetzt wurden, chimäre Fab-Fragment-Antikörper, bei denen die FR- und/oder CDR1- und/oder CDR2- und/oder leichte Kette-CDR3-Regionen durch homologe menschliche oder nicht-menschliche Sequenzen ersetzt wurden, und chimäre Fd-Fragment-Antikörper, bei denen die FR- und/oder CDR1- und/oder CDR2-Regionen durch homologe menschliche oder nicht-menschliche Sequenzen ersetzt wurden, bereitgestellt. Erfindungsgemäß umfasst sind auch sogenannte einzelkettige Antikörper.

25 **[0113]** Vorzugsweise ist ein erfindungsgemäß verwendeter Antikörper gegen eine der Sequenzen gemäß SEQ ID NOs: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228, 232, 236, 240, 244, 248, 252, 256, 260, 264, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280 bis 308, 310, 314 des Sequenzprotokolls, einen Teil oder ein Derivat davon, insbesondere eine Sequenz gemäß SEQ ID NOs: 281 bis 308 des Sequenzprotokolls gerichtet und/oder kann durch Immunisierung mit diesen Peptiden erhalten werden.

30 **[0114]** Erfindungsgemäß umfasst sind auch Polypeptide, die spezifisch an Tumor-assoziierte Antigene binden. Beispielsweise können solche Polypeptid-Bindestoffe durch degenerierte Peptid-Bibliotheken bereitgestellt werden, die einfach in Lösung in einer immobilisierten Form oder als Phagen-Display-Bibliotheken hergestellt werden können. Kombinatorische Bibliotheken aus Peptiden mit einer oder mehreren Aminosäuren können ebenfalls hergestellt werden. Ferner können Bibliotheken aus Peptoiden und nicht peptidischen synthetischen Resten hergestellt werden.

35 **[0115]** Phagen-Display kann besonders wirksam bei der Identifizierung erfindungsgemäßer Bindepeptide sein. Dabei wird beispielsweise eine Phagen-Bibliothek (durch Verwendung beispielsweise des m13-, fd- oder lambda-Phagen) hergestellt, die Inserts einer Länge von 4 bis etwa 80 Aminosäureresten präsentiert. Es werden sodann Phagen ausgewählt, die Inserts tragen, die an das Tumor-assoziierte Antigen binden. Dieser Prozess kann über mehrere Zyklen einer Rückselektion von Phagen wiederholt werden, die an das Tumor-assoziierte Antigen binden. Wiederholte Runden führen zu einer Anreicherung von Phagen, die bestimmte Sequenzen tragen. Es kann eine Analyse von DNA-Sequenzen erfolgen, um die Sequenzen der exprimierten Polypeptide zu identifizieren. Der kleinste lineare Anteil der Sequenz, der an das Tumor-assoziierte Antigen bindet, kann bestimmt werden. Das "twohybrid-System" aus Hefe kann auch für die Identifizierung von Polypeptiden eingesetzt werden, die an ein Tumor-assoziiertes Antigen binden. Erfindungsgemäß beschriebene Tumor-assoziierte Antigene oder Fragmente davon können für ein Screening von Peptid-Bibliotheken, einschließlich Phagen-Display-Bibliotheken, eingesetzt werden, um Peptid-Bindpartner der Tumor-assoziierten Antigene zu identifizieren und selektieren. Solche Moleküle können beispielsweise für Screening-Assays, Aufreinigungsprotokolle, für eine Interferenz mit der Funktion des Tumor-assoziierten Antigens und für andere Zwecke, die dem Fachmann bekannt sind, verwendet werden.

40 **[0116]** Die vorstehend beschriebenen Antikörper und andere Bindemoleküle können beispielsweise für die Identifizierung von Gewebe verwendet werden, das ein Tumor-assoziiertes Antigen exprimiert. Antikörper können auch an spezifische diagnostische Stoffe für eine Darstellung von Zellen und Geweben gekoppelt werden, die Tumor-assoziierte Antigene exprimieren. Sie können ferner an therapeutisch nützliche Stoffe gekoppelt werden. Diagnostische Stoffe umfassen in nicht begrenzender Weise Bariumsulfat, Iocetaminsäure, Iopansäure, Calcium-Ipodat, Natrium-Diatrizoat, Meglumin-Diatrizoat, Metrizamid, Natrium-Tyropanoat und Radiodiagnostika, einschließlich Positronen-Emitter wie Fluor-18 und Kohlenstoff-11, gamma-Emitter wie Iod-123, Technetium-99m, Iod-131 und Indium-111, Nuklide für magnetische Kernresonanz wie Fluor und Gadolinium. Der Begriff "therapeutisch nützlicher Stoff" meint erfindungsgemäß jedes therapeutische Molekül, das wunschgemäß selektiv zu einer Zelle geführt wird, die ein oder mehrere Tumor-assoziierte Antigene exprimiert, einschließlich Antikrebsmittel, mit radioaktivem Iod versehene Verbindungen, Toxine, cytostatische oder cytolytische Arzneistoffe, usw. Antikrebsmittel umfassen beispielsweise Aminoglutethimid, Azathio-

prin, Bleomycinsulfat, Busulfan, Carmustin, Chlorambucil, Cisplatin, Cyclophosphamid, Cyclosporin, Cytarabin, Dacarbazin, Dactinomycin, Daunorubin, Doxorubicin, Taxol, Etoposid, Fluoruracil, Interferon- $\alpha$ , Lomustin, Mercaptopurin, Methotrexat, Mitotan, Procarbazin-HCl, Thioguanin, Vinblastinsulfat und Vincristinsulfat. Weitere Antikrebsmittel sind beispielsweise in Goodman und Gilman, "The Pharmacological Basis of Therapeutics", 8. Auflage, 1990, McGraw-Hill, Inc., insbesondere Kapitel 52 (Antineoplastic Agents (Paul Calabresi und Bruce A. Chabner)) beschrieben. Toxine können Proteine wie Pokeweed-antivirales Protein, Cholera-toxin, Pertussistoxin, Ricin, Gelonin, Abrin, Diphtherie-Exotoxin oder *Pseudomonas*-Exotoxin sein. Toxinreste können auch Hochenergie-emittierende Radionuklide wie Kobalt-60 sein.

**[0117]** Der Begriff "patient" bedeutet erfindungsgemäß Mensch, nicht menschlicher Primat oder ein anderes Tier, insbesondere Säugetier wie Kuh, Pferd, Schwein, Schaf, Ziege, Hund, Katze oder Nagetier wie Maus und Ratte. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist der Patient ein Mensch.

**[0118]** Der Begriff "Erkrankung" betrifft erfindungsgemäß jeden pathologischen Zustand, bei dem Tumor-assoziierte Antigene exprimiert oder abnormal exprimiert werden. "Abnormale Expression" bedeutet erfindungsgemäß, dass die Expression gegenüber dem Zustand bei einem gesunden Individuum verändert, vorzugsweise erhöht ist. Eine Erhöhung der Expression betrifft eine Erhöhung um mindestens 10%, insbesondere mindestens 20%, mindestens 50% oder mindestens 100%. In einer Ausführungsform wird das Tumorassoziierte Antigen nur in Gewebe eines erkrankten Individuums exprimiert, während die Expression bei einem gesunden Individuum reprimiert ist. Ein Beispiel einer solchen Erkrankung ist Krebs, wobei der Begriff "Krebs" erfindungsgemäß Leukämien, Seminome, Melanome, Teratome, Gliome, Darm-, Colon-, Rektal-, Kolorektal-, Magen-, Gastrointestinal-, Speiseröhren-, Hals, Nasen, Ohren (HNO)-, Nieren-, Nebennieren-, Schilddrüsen-, Lymphknoten-, Brust-, Prostata-, Gebärmutter-, Ovarial-, Endometrial-, Leber, Pankreas-, Haut-, Gehirn- und Lungenkrebs und deren Metastasen umfasst.

**[0119]** Eine biologische Probe kann erfindungsgemäß eine Gewebe- und/oder zelluläre Probe sein und kann für eine Verwendung in den verschiedenen, hier beschriebenen Verfahren in herkömmlicher Weise gewonnen werden, wie durch Gewebebiopsie, einschließlich Stanzbiopsie, und Entnahme von Blut, Bronchialaspirat, Urin, Fäces oder anderen Körperflüssigkeiten.

**[0120]** Der Begriff "immunreaktive Zelle" bedeutet erfindungsgemäß eine Zelle, die in eine Immunzelle (wie B-Zelle, Helfer-T-Zelle oder cytolytische T-Zelle) bei geeigneter Stimulierung reifen kann. Immunreaktive Zellen umfassen CD34<sup>+</sup> hämatopoietische Stammzellen, unreife und reife T-Zellen sowie unreife und reife B-Zellen. Falls die Herstellung cytolytischer oder Helfer-T-Zellen, die ein Tumor-assoziiertes Antigen erkennen, gewünscht ist, wird die immunreaktive Zelle mit einer Zelle, die ein Tumor-assoziiertes Antigen exprimiert, unter Bedingungen in Kontakt gebracht, die eine Produktion, Differenzierung und/oder Selektion von cytolytischen sowie Helfer-T-Zellen begünstigen. Die Differenzierung von T-Zell-Vorläufern in eine cytolytische T-Zelle bei einer Exposition gegenüber einem Antigen ist ähnlich zur klonalen Selektion des Immunsystems.

**[0121]** Manche therapeutische Verfahren beruhen auf einer Reaktion des Immunsystems eines Patienten, die zu einer Lyse Antigen-präsentierender Zellen führt, wie Krebszellen, die ein oder mehrere Tumor-assoziierte Antigene präsentieren. Dabei werden beispielsweise autologe cytotoxische T-Lymphozyten, die für einen Komplex aus einem Tumor-assoziierten Antigen und einem MHC-Molekül spezifisch sind, an einen Patienten mit einer Zellabnormalie verabreicht. Die Produktion solcher cytotoxischer T-Lymphozyten *in vitro* ist bekannt. Ein Beispiel für ein Verfahren zur Differenzierung von T-Zellen findet sich in der WO-A-96/33265. Im Allgemeinen wird eine Probe mit Zellen wie Blutzellen aus dem Patienten entnommen und die Zellen werden mit einer Zelle in Kontakt gebracht, die den Komplex präsentiert und eine Vermehrung von cytotoxischen T-Lymphozyten auslösen kann (z.B. dendritische Zellen). Die Zielzelle kann eine transfizierte Zelle wie eine COS-Zelle sein. Diese transfizierten Zellen präsentieren den gewünschten Komplex auf ihrer Oberfläche und stimulieren bei einer Kontaktierung mit cytotoxischen T-Lymphozyten deren Vermehrung. Die klonal expandierten autologen cytotoxischen T-Lymphozyten werden sodann an den Patienten verabreicht.

**[0122]** Bei einem anderen Verfahren zur Selektion Antigen-spezifischer cytotoxischer T-Lymphozyten werden fluorogene Tetramere von MHC-Klasse I-Molekül/Peptid-Komplexen für einen Nachweis spezifischer Klone von cytotoxischen T-Lymphozyten verwendet (Altman et al., Science 274:94-96, 1996; Dunbar et al., Curr. Biol. 8:413-416, 1998). Lösliche MHC-Klasse I-Moleküle werden *in vitro* in Gegenwart von  $\beta_2$ -Mikroglobulin und eines Peptid-Antigens, das an das Klasse I-Molekül bindet, gefaltet. Nach Aufreinigung der MHC/Peptid-Komplexe werden diese mit Biotin markiert. Tetramere werden durch Mischen der biotinylierten Peptid-MHC-Komplexe mit markiertem Avidin (z.B. Phycoerythrin) bei einem molaren Verhältnis von 4:1 gebildet. Tetramere werden sodann mit cytotoxischen T-Lymphozyten wie peripherem Blut oder Lymphknoten in Kontakt gebracht. Die Tetramere binden an cytotoxische T-Lymphozyten, die den Peptid-Antigen/MHC-Klasse I-Komplex erkennen. Zellen, die an die Tetramere gebunden werden, können durch Fluoreszenzgesteuerte Zellsortierung für eine Isolierung reaktiver cytotoxischer T-Lymphozyten sortiert werden. Die isolierten cytotoxischen T-Lymphozyten können sodann *in vitro* vermehrt werden.

**[0123]** Bei einem therapeutischen Verfahren, das als adoptiver Transfer bezeichnet wird (Greenberg, J. Immunol. 136 (5):1917, 1986; Riddell et al., Science 257:238, 1992; Lynch et al., Eur. J. Immunol. 21:1403-1410, 1991; Kast et al., Cell 59:603-614, 1989), werden Zellen, die den gewünschten Komplex präsentieren (z.B. dendritische Zellen), mit

cytotoxischen T-Lymphozyten des zu behandelnden Patienten kombiniert, was zu einer Vermehrung spezifischer cytotoxischer T-Lymphozyten führt. Die vermehrten cytotoxischen T-Lymphozyten werden sodann an einen Patienten mit einer zellulären Abnormalität verabreicht, die sich durch bestimmte abnormale Zellen auszeichnet, die den spezifischen Komplex präsentieren. Die cytotoxischen T-Lymphozyten lysieren sodann die abnormalen Zellen, wodurch eine gewünschte therapeutische Wirkung erreicht wird.

**[0124]** Oft lassen sich aus dem T-Zell-Repertoire eines Patienten lediglich niedrig-affine T-Zellen gegen einen solchen spezifischen Komplex vermehren, da die hochaffinen durch Toleranzentwicklung ausgelöscht worden sind. Eine Alternative kann hier ein Transfer des T-Zell-Rezeptors selbst sein. Hierfür werden ebenfalls Zellen, die den gewünschten Komplex präsentieren (z.B. dendritische Zellen), mit cytotoxischen T-Lymphozyten von Gesunden kombiniert. Dies führt zu einer Vermehrung hochaffiner spezifischer cytotoxischer T-Lymphozyten, wenn die T-Lymphozyten aus einem Spenderorganismus kommen, der mit dem spezifischen Komplex bisher keinen Kontakt hatte. Der hochaffine T-Zell-Rezeptor aus diesen vermehrten spezifischen T-Lymphozyten wird kloniert und kann durch Gentransfer z.B. mit retroviralen Vektoren beliebig in T-Zellen von anderen Patienten transduziert werden. Adoptiver Transfer erfolgt dann mit diesen genetisch veränderten T-Lymphozyten (Stanislawski et al., Nat. Immunol. 2:962-70, 2001; Kessels et al., Nat. Immunol. 2:957-61, 2001).

**[0125]** Die vorstehenden therapeutischen Aspekte gehen davon aus, dass zumindest manche der abnormalen Zellen des Patienten einen Komplex aus einem Tumor-assoziierten Antigen und einem HLA-Molekül präsentieren. Eine Identifizierung solcher Zellen kann in an sich bekannter Weise erfolgen. Sobald Zellen, die den Komplex präsentieren, identifiziert wurden, können sie mit einer Probe aus dem Patienten, die cytotoxische T-Lymphozyten enthält, kombiniert werden. Falls die Zellen, die den Komplex präsentieren, durch die cytotoxischen T-Lymphozyten lysiert werden, kann angenommen werden, dass ein Tumor-assoziiertes Antigen präsentiert wird.

**[0126]** Der adoptive Transfer ist nicht die einzige Therapieform, die erfindungsgemäß anwendbar ist. Cytotoxische T-Lymphozyten können auch *in vivo* in an sich bekannter Weise erzeugt werden. Bei einem Verfahren werden nicht proliferative Zellen verwendet, die den Komplex exprimieren. Die Zellen, die dabei verwendet werden, werden diejenigen sein, die normalerweise den Komplex exprimieren, wie bestrahlte Tumorzellen oder Zellen, die mit einem oder beiden Genen transfiziert wurden, die für eine Präsentation des Komplexes notwendig sind (d.h. das Antigen-Peptid und das präsentierende HLA-Molekül). Verschiedene Zelltypen können eingesetzt werden. Des Weiteren können Vektoren verwendet werden, die eines oder beide der interessierenden Gene tragen. Virale oder bakterielle Vektoren sind besonders bevorzugt. Zum Beispiel können Nukleinsäuren, die für ein Tumor-assoziiertes Antigen oder einen Teil davon kodieren, funktionell mit Promotor- und Enhancersequenzen verknüpft werden, die eine Expression des Tumor-assoziierten Antigens oder eines Fragments davon in bestimmten Geweben oder Zelltypen steuern. Die Nukleinsäure kann in einen Expressionsvektor eingebaut werden. Expressionsvektoren können nicht-modifizierte extrachromosomale Nukleinsäuren, Plasmide oder virale Genome sein, in die eine Insertion exogener Nukleinsäuren möglich ist. Nukleinsäuren, die für ein Tumor-assoziiertes Antigen kodieren, können auch in ein retrovirales Genom inseriert werden, wodurch die Integration der Nukleinsäure in das Genom des Zielgewebes oder der Zielzelle ermöglicht wird. Bei diesen Systemen trägt ein Mikroorganismus wie Vacciniavirus, Poxvirus, Herpes simplex-Virus, Retrovirus oder Adenovirus das interessierende Gen und "infiziert" de facto Wirtszellen. Eine weitere bevorzugte Form ist die Einbringung des Tumorassoziierten Antigens in Form von rekombinanter RNA. Diese kann z.B. durch liposomalen Transfer oder durch Elektroporation in Zellen eingebracht werden. Die resultierenden Zellen präsentieren den interessierenden Komplex und werden von autologen cytotoxischen T-Lymphozyten erkannt, die sich sodann vermehren.

**[0127]** Eine ähnliche Wirkung kann durch Kombination des Tumor-assoziierten Antigens oder eines Fragments davon mit einem Adjuvans erreicht werden, um einen Einbau in Antigenpräsentierende Zellen *in vivo* zu ermöglichen. Das Tumor-assoziierte Antigen oder ein Fragment davon können als Protein, als DNA (z.B. innerhalb eines Vektors) oder als RNA repräsentiert sein. Das Tumor-assoziierte Antigen wird prozessiert, um einen Peptidpartner für das HLA-Molekül zu ergeben, während ein Fragment davon präsentiert werden kann, ohne dass eine weitere Prozessierung erforderlich ist. Letzteres ist insbesondere der Fall, wenn diese an HLA-Moleküle binden können. Verabreichungsformen, bei denen das Gesamt-Antigen *in vivo* von einer dendritischen Zelle prozessiert wird, sind bevorzugt, da hier auch Helfer-T-Zell-Antworten entstehen können. Eine effektive Immunantwort benötigt diese (Ossendorp et al., Immunol. Lett. 74:75-9, 2000; Ossendorp et al., J. Exp. Med. 187:693-702, 1998). Im allgemeinen kann eine wirksame Menge des Tumor-assoziierten Antigens an einen Patienten z.B. durch eine intradermale Injektion verabreicht werden. Die Injektion kann aber auch intranodal in einen Lymphknoten erfolgen (Maloy et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98:3299-303, 2001). Sie kann auch in Kombination mit Reagenzien erfolgen, die eine Aufnahme in dendritische Zellen erleichtern. Bevorzugte Tumor-assoziierte Antigene umfassen diejenigen, die mit allogenen Krebs-Antisera oder mit T-Zellen vieler Krebs-Patienten reagieren. Von besonderem Interesse sind aber auch solche, gegen die keine spontanen Immunantworten vorbestehen. Gegen diese können nachweislich Immunantworten induziert werden, die Tumoren lysieren können (Keogh et al., J. Immunol. 167:787-96, 2001; Appella et al., Biomed. Pept. Proteins Nucleic Acids 1:177-84, 1995; Wentworth et al., Mol. Immunol. 32:603-12, 1995).

**[0128]** Die erfindungsgemäß beschriebenen pharmazeutischen Zusammensetzungen können auch als Vakzinen für

die Immunisierung eingesetzt werden. Die Begriffe "Immunisierung" oder "Vakzinierung" bedeuten erfindungsgemäß eine Erhöhung oder Aktivierung einer Immunreaktion gegenüber einem Antigen. Tiermodelle können für ein Testen einer immunisierenden Wirkung gegenüber Krebs durch Verwendung eines Tumor-assoziierten Antigens oder einer dafür kodierenden Nukleinsäure eingesetzt werden. Zum Beispiel können menschliche Krebszellen in eine Maus für die Schaffung eines Tumors eingebracht werden und eine oder mehrere Nukleinsäuren, die für Tumor-assoziierte Antigene kodieren, können verabreicht werden. Die Wirkung auf die Krebszellen (beispielsweise Verringerung der Tumorgroße) kann als Maß für die Wirksamkeit einer Immunisierung durch die Nukleinsäure gemessen werden.

**[0129]** Als Teil der Zusammensetzung für eine Immunisierung werden eines oder mehrere Tumor-assoziierte Antigene oder stimulierende Fragmente davon mit einem oder mehreren Adjuvantien für eine Induktion einer Immunreaktion oder eine Erhöhung einer Immunreaktion verabreicht. Ein Adjuvans ist eine Substanz, die in das Antigen eingebaut oder gemeinsam mit diesem verabreicht wird und die Immunreaktion verstärkt. Adjuvantien können die Immunreaktion durch Bereitstellen eines Antigen-Reservoirs (extrazellulär oder in Makrophagen), Aktivierung von Makrophagen und/oder Stimulierung bestimmter Lymphozyten verstärken. Adjuvantien sind bekannt und umfassen in nicht begrenzender Weise Monophosphoryl-Lipid-A (MPL, SmithKline Beecham), Saponine wie QS21 (SmithKline Beecham), DQS21 (SmithKline Beecham; WO 96/33739), QS7, QS17, QS18 und QS-L1 (So et al., Mol. Cells 7:178-186,1997), unvollständiges Freundsches Adjuvans, vollständiges Freundsches Adjuvans, Vitamin E, Montanid, Alaun, CpG-Nukleotide (vgl. Krieg et al., Nature 374:546-9, 1995) und verschiedene Wasser-in-Öl-Emulsionen, die aus biologisch abbaubaren Ölen wie Squalen und/oder Tocopherol hergestellt werden. Vorzugsweise werden die Peptide in einer Mischung mit DQS21/MPL verabreicht. Das Verhältnis von DQS21 zu MPL beträgt typischerweise etwa 1:10 bis 10:1, vorzugsweise etwa 1:5 bis 5:1 und insbesondere etwa 1:1. Für eine Verabreichung an den Menschen sind DQS21 und MPL typischerweise in einer Vakzine-Formulierung in einem Bereich von etwa 1 µg bis etwa 100 µg vorhanden.

**[0130]** Andere Stoffe, die eine Immunreaktion des Patienten stimulieren, können auch verabreicht werden. Zum Beispiel sind Zytokine bei einer Vakzinierung aufgrund ihrer regulatorischen Eigenschaften auf Lymphozyten verwendbar. Solche Zytokine umfassen z.B. Interleukin-12 (IL-12), von dem gezeigt wurde, dass es die schützenden Wirkungen von Vakzinen verstärkt (vgl. Science 268:1432-1434,1995), GM-CSF und IL-18.

**[0131]** Es gibt eine Reihe von Verbindungen, die eine Immunreaktion verstärken und die daher bei einer Vakzinierung eingesetzt werden können. Diese umfassen co-stimulierende Moleküle, die in Form von Proteinen oder Nukleinsäuren bereitgestellt werden. Solche co-stimulierenden Moleküle sind beispielsweise B7-1 und B7-2 (CD80 bzw. CD86), die auf dendritischen Zellen (DC) exprimiert werden und mit dem auf den T-Zellen exprimierten CD28-Molekül interagieren. Diese Interaktion stellt eine Co-Stimulierung (Signal 2) für eine Antigen/MHC/TCR-stimulierte (Signal 1) T-Zelle bereit, wodurch die Vermehrung der T-Zelle und die Effektorfunktion verstärkt wird. B7 interagiert auch mit CTLA4 (CD152) auf T-Zellen und Untersuchungen, die CTLA4- und B7-Liganden einbeziehen, zeigen, dass die B7-CTLA4-Interaktion eine Antitumor-Immunität und CTL-Vermehrung verstärken kann (Zheng, P. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95(11): 6284-6289 (1998)).

**[0132]** B7 wird typischerweise nicht auf Tumorzellen exprimiert, so dass diese keine wirksamen Antigen-präsentierenden Zellen (APCs) für T-Zellen sind. Eine Induktion der B7-Expression würde ermöglichen, dass Tumorzellen wirksamer eine Vermehrung von cytotoxischen T-Lymphozyten und eine Effektorfunktion stimulieren. Eine Co-Stimulierung durch eine Kombination von B7/IL-6/IL-12 zeigte eine Induktion des IFN-gamma- und Th1-Zytokin-Profiles in einer T-Zell-Population, was zu einer weiter verstärkten T-Zell-Aktivität führt (Gajewski et al., J. Immunol. 154:5637-5648 (1995)).

**[0133]** Eine vollständige Aktivierung von cytotoxischen T-Lymphozyten und eine vollständige Effektorfunktion erfordert eine Mitwirkung von T-Helferzellen durch die Interaktion zwischen dem CD40-Liganden auf den T-Helferzellen und dem CD40-Molekül, das von dendritischen Zellen exprimiert wird (Ridge et al., Nature 393:474 (1998), Bennett et al., Nature 393:478 (1998), Schönberger et al., Nature 393:480 (1998)). Der Mechanismus dieses co-stimulierenden Signals betrifft wahrscheinlich die Steigerung der B7- und assoziierten IL-6/IL-12-Produktion durch die dendritischen Zellen (Antigen-präsentierenden Zellen). Die CD40-CD40L-Interaktion komplementiert so die Interaktionen des Signals 1 (Antigen/MHC-TCR) und des Signals 2 (B7-CD28).

**[0134]** Die Verwendung von anti-CD40-Antikörpern für eine Stimulierung von dendritischen Zellen würde erwartungsgemäß direkt eine Reaktion gegenüber Tumor-Antigenen verstärken, die normalerweise außerhalb des Bereichs einer entzündlichen Reaktion liegen oder von nichtprofessionellen Antigen-präsentierenden Zellen (Tumorzellen) präsentiert werden. In diesen Situationen werden T-Helfer- und B7-co-stimulierende Signale nicht bereitgestellt. Dieser Mechanismus könnte im Zusammenhang mit Therapien verwendet werden, die auf Antigengepulsten dendritischen Zellen basieren, oder in Situationen, bei denen T-Helfer-Epitope nicht in bekannten TRA-Vorläufern definiert wurden.

**[0135]** Erfindungsgemäß vorgesehen ist auch eine Verabreichung von Nukleinsäuren, Polypeptiden oder Peptiden. Eine Verabreichung von Polypeptiden und Peptiden kann in an sich bekannter Weise erfolgen. In einer Ausführungsform erfolgt die Verabreichung von Nukleinsäuren durch *ex vivo*-Verfahren, d.h. durch Entfernung von Zellen aus einem Patienten, genetische Veränderung der Zellen, um ein Tumor-assoziiertes Antigen einzubauen, und Wiedereinbringung der veränderten Zellen in den Patienten. Dies umfasst im Allgemeinen das Einbringen einer funktionellen Kopie eines

Gens in die Zellen eines Patienten *in vitro* und die Rückführung der genetisch veränderten Zellen in den Patienten. Die funktionelle Kopie des Gens steht unter funktioneller Kontrolle von regulatorischen Elementen, die eine Expression des Gens in den genetisch veränderten Zellen erlauben. Transfektions- und Transduktionsverfahren sind dem Fachmann bekannt. Erfindungsgemäß vorgesehen ist auch eine Verabreichung von Nukleinsäuren *in vivo* durch die Verwendung

5 von Vektoren wie Viren und zielgesteuerten Liposomen.  
**[0136]** In einer bevorzugten Ausführungsform ist ein viraler Vektor für die Verabreichung einer Nukleinsäure, die für ein Tumor-assoziiertes Antigen kodiert, aus der Gruppe ausgewählt bestehend aus Adenoviren, Adeno-assoziierten Viren, Poxviren, einschließlich Vacciniavirus und attenuierten Poxviren, Semliki-Forest-Virus, Retroviren, Sindbis-Virus und Ty-Virus-ähnlichen Partikeln. Besonders bevorzugt sind Adenoviren und Retroviren. Die Retroviren sind üblicherweise replikationsdefizient (d.h. sie sind unfähig, infektiöse Partikel zu erzeugen).

10 **[0137]** Verschiedene Verfahren können eingesetzt werden, um erfindungsgemäß Nukleinsäuren in Zellen *in vitro* oder *in vivo* einzubringen. Solche Verfahren umfassen die Transfektion von Nukleinsäure-Kalziumphosphat-Präzipitaten, die Transfektion von Nukleinsäuren, die mit DEAE assoziiert sind, die Transfektion oder Infektion mit den vorstehenden Viren, die die interessierenden Nukleinsäuren tragen, die Liposomen-vermittelte Transfektion und ähnliches. In bestimmten Ausführungsformen ist eine Steuerung der Nukleinsäure an bestimmte Zellen bevorzugt. In solchen Ausführungsformen kann ein Träger, der für die Verabreichung einer Nukleinsäure an eine Zelle (z.B. ein Retrovirus oder ein Liposom) eingesetzt wird, ein gebundenes Zielsteuerungsmolekül aufweisen. Zum Beispiel kann ein Molekül wie ein Antikörper, der für ein Oberflächenmembran-Protein auf der Zielzelle spezifisch ist, oder ein Ligand für einen Rezeptor auf der Zielzelle in den Nukleinsäureträger eingebaut oder daran gebunden werden. Bevorzugte Antikörper umfassen Antikörper, die selektiv ein Tumor-assoziiertes Antigen binden. Falls eine Verabreichung einer Nukleinsäure durch Liposomen erwünscht ist, können Proteine, die an ein Oberflächmembran-Protein binden, das mit der Endozytose assoziiert ist, in die Liposomenformulierung eingebaut werden, um eine Zielsteuerung und/oder Aufnahme zu ermöglichen. Solche Proteine umfassen Kapsid-Proteine oder Fragmente davon, die für einen bestimmten Zelltyp spezifisch sind, Antikörper gegen Proteine, die internalisiert werden, Proteine, die eine intrazelluläre Stelle ansteuern, und ähnliches.

25 **[0138]** Die erfindungsgemäßen therapeutischen Zusammensetzungen können in pharmazeutisch verträglichen Zubereitungen verabreicht werden. Solche Zubereitungen können gewöhnlich pharmazeutisch verträgliche Konzentrationen von Salzen, Pufferstoffen, Konservierungsstoffen, Trägern, ergänzenden immunitätssteigernden Stoffen wie Adjuvantien (z.B. CpG-Nukleotide) und Zytokinen und gegebenenfalls andere therapeutische Wirkstoffe enthalten.

30 **[0139]** Die erfindungsgemäßen therapeutischen Wirkstoffe können auf jedem herkömmlichen Weg verabreicht werden, einschließlich durch Injektion oder durch Infusion. Die Verabreichung kann beispielsweise oral, intravenös, intraperitoneal, intramuskulär, subkutan oder transdermal erfolgen. Eine therapeutische Verabreichung von Antikörpern erfolgt vorzugsweise durch ein Lungenaerosol. Die Verabreichung von Antisense-Nukleinsäuren erfolgt vorzugsweise durch langsame intravenöse Verabreichung.

35 **[0140]** Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen werden in wirksamen Mengen verabreicht. Eine "wirksame Menge" betrifft die Menge, die alleine oder zusammen mit weiteren Dosen eine gewünschte Reaktion oder eine gewünschte Wirkung erzielt. Im Fall einer Behandlung einer bestimmten Erkrankung oder eines bestimmten Zustands, der sich durch die Expression eines oder mehrerer Tumor-assoziiertes Antigene auszeichnet, betrifft die gewünschte Reaktion die Hemmung des Krankheitsverlaufs. Dies umfasst die Verlangsamung des Fortschreitens der Erkrankung und insbesondere eine Unterbrechung des Fortschreitens der Erkrankung. Die gewünschte Reaktion bei einer Behandlung einer Erkrankung oder eines Zustands kann auch die Verzögerung des Ausbruchs oder eine Verhinderung des Ausbruchs der Erkrankung oder des Zustands sein.

40 **[0141]** Eine wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung wird von dem zu behandelnden Zustand, der Schwere der Krankheit, den individuellen Parametern des Patienten, einschließlich Alter, physiologischer Zustand, Größe und Gewicht, der Dauer der Behandlung, der Art einer begleitenden Therapie (falls vorhanden), dem spezifischen Verabreichungsweg und ähnlichen Faktoren abhängen.

45 **[0142]** Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen sind vorzugsweise steril und enthalten eine wirksame Menge der therapeutisch wirksamen Substanz für die Erzeugung der gewünschten Reaktion oder der gewünschten Wirkung.

50 **[0143]** Die Dosen der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen, die verabreicht werden, können von verschiedenen Parametern wie der Verabreichungsart, dem Zustand des Patienten, dem gewünschten Verabreichungszeitraum, usw. abhängen. Für den Fall, dass eine Reaktion bei einem Patienten bei einer anfänglichen Dosis unzureichend ist, können höhere Dosen (oder effektiv höhere Dosen, die durch einen anderen, stärker lokalisierten Verabreichungsweg erzielt werden) eingesetzt werden.

55 **[0144]** Im Allgemeinen werden für eine Behandlung oder für eine Erzeugung oder Erhöhung einer Immunreaktion Dosen des Tumor-assoziiertes Antigens von 1 ng bis 1 mg, vorzugsweise von 10 ng bis 100 µg formuliert und verabreicht. Falls die Verabreichung von Nukleinsäuren (DNA sowie RNA), die für Tumor-assoziiertes Antigene kodieren, erwünscht ist, werden Dosen von 1 ng bis 0,1 mg formuliert und verabreicht.

**[0145]** Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen werden im Allgemeinen in pharmazeutisch

verträglichen Mengen und in pharmazeutisch verträglichen Zusammensetzungen verabreicht. Der Begriff "pharmazeutisch verträglich" betrifft ein nichttoxisches Material, das nicht mit der Wirkung des aktiven Bestandteils der pharmazeutischen Zusammensetzung wechselwirkt. Solche Zubereitungen können gewöhnlich Salze, Pufferstoffe, Konservierungsstoffe, Träger und gegebenenfalls andere therapeutische Wirkstoffe enthalten. Bei einer Verwendung in der Medizin sollten die Salze pharmazeutisch verträglich sein. Nicht-pharmazeutisch verträgliche Salze können jedoch für die Herstellung pharmazeutisch verträglicher Salze davon verwendet werden und sind erfindungsgemäß umfasst. Solche pharmakologisch und pharmazeutisch verträglichen Salze umfassen in nicht begrenzender Weise diejenigen, die aus den nachstehenden Säuren hergestellt werden: Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff-, Schwefel-, Salpeter-, Phosphor-, Mal-

ein-, Essig-, Salicyl-, Citronen-, Ameisen-, Malon-, Bernsteinsäure und ähnliches. Pharmazeutisch verträgliche Salze können auch als Alkalimetall- oder Erdalkalimetallsalze wie Natrium-, Kalium- oder Calciumsalze hergestellt werden. **[0146]** Eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann einen pharmazeutisch verträglichen Träger umfassen. Der Begriff "pharmazeutisch verträglicher Träger" betrifft erfindungsgemäß einen oder mehrere kompatible feste oder flüssige Füllstoffe, Verdünnungsmittel oder Kapselsubstanzen, die für eine Verabreichung an einen Menschen geeignet sind. Der Begriff "Träger" betrifft einen organischen oder anorganischen Bestandteil, natürlicher oder synthetischer Natur, in dem der aktive Bestandteil kombiniert wird, um eine Anwendung zu erleichtern. Die Bestandteile der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung sind gewöhnlich derart, dass keine Interaktion auftritt, die die gewünschte pharmazeutische Wirksamkeit wesentlich beeinträchtigt.

**[0147]** Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können geeignete Pufferstoffe wie Essigsäure in einem Salz, Citronensäure in einem Salz, Borsäure in einem Salz und Phosphorsäure in einem Salz enthalten.

**[0148]** Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können auch gegebenenfalls geeignete Konservierungsstoffe wie Benzalkoniumchlorid, Chlorbutanol, Parabene und Thimerosal enthalten.

**[0149]** Die pharmazeutischen Zusammensetzungen werden gewöhnlich in einer einheitlichen Dosisform dargeboten und können in an sich bekannter Weise hergestellt werden. Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen können beispielsweise in Form von Kapseln, Tabletten, Lutschpastillen, Lösungen, Suspensionen, Sirupen, Elixieren oder als Emulsion vorliegen.

**[0150]** Zusammensetzungen, die für eine parenterale Verabreichung geeignet sind, umfassen gewöhnlich eine sterile wässrige oder nicht-wässrige Zubereitung des Wirkstoffs, die vorzugsweise mit dem Blut des Empfängers isotonisch ist. Verträgliche Träger und Lösungsmittel sind beispielsweise Ringer-Lösung und isotonische Natriumchloridlösung.

**[0151]** Zusätzlich werden gewöhnlich sterile, fixierte Öle als Lösungs- oder Suspensionsmedium eingesetzt.

**[0152]** Die vorliegende Erfindung wird durch die nachstehenden Abbildungen und Beispiele ausführlich beschrieben, die ausschließlich der Erläuterung dienen und nicht begrenzend zu verstehen sind. Dem Fachmann sind aufgrund der Beschreibung und der Beispiele weitere Ausführungsformen zugänglich, die ebenfalls erfindungsgemäß umfasst sind.

#### Abbildungen:

#### **[0153]**

**Abb.1: Konventionelle RT-PCR-Analyse von SEQ ID NO: 1 in Normalgeweben.** RT-PCR-Expressionsanalyse von SEQ ID NO: 1 in gesunden Normalgeweben. Ersichtlich ist, dass keine Expression in Normalgewebe nachzuweisen ist.

#### **Abb. 2: Expressionsanalysen von SEQ ID NO: 1 in Normal- und Tumorgeweben.**

**A:** Quantitative Expressionsanalyse von SEQ ID NO: 1 in gesundem Hautgewebe und Melanomen. Lineare Darstellung der relativen Expression (-fache Aktivierung). Eine tumorselektive Expression ist ersichtlich.

**B:** RT-PCR-Expressionsanalyse von SEQ ID NO: 1 (FLJ31461) in Melanomen (n=14) und Melanomzelllinien (n=4) im Vergleich zur gesunden Haut (n=4) und zur Testis (n=3).

**Abb. 3: qPCR-Analyse von SEQ ID NO: 5 in Normal- und Tumorgeweben.** Quantitative Expressionsanalyse von SEQ ID NO: 5 in Normalgeweben und verschiedenen Tumoren (Pools aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechte Seite).

**A:** Logarithmische Darstellung der relativen Expression (-fache Aktivierung).

**B:** Bild nach gelelektrophoretischer Auftrennung der amplifizierten Fragmente. Eine tumorselektive Expression ist ersichtlich.

#### **Abb. 4: Detailanalyse der SEQ ID NO: 5-spezifischen Expression in Normal- und Tumorgeweben.**

## EP 2 314 309 A2

**A:** Quantitative Expressionsanalyse von SEQ ID NO: 5 in verschiedenen HNO-, Nieren- und Uterustumoren im Vergleich zur Expression in den dazugehörigen Normalgeweben. Logarithmische Darstellung.

**B:** Bild nach gelelektrophoretischer Auftrennung der amplifizierten Fragmente. Eine tumorselektive Expression ist ersichtlich.

5  
**Abb. 5a: Northern-Blot-Analyse mit einer SEQ ID NO: 5-spezifischen Sequenz.** Hybridisierung einer DIG-markierten DNA-Sonde, die durch PCR-Amplifikation mit den Primern gemäß SEQ ID NO: 7 und 8 hergestellt wurden, mit Testis-spezifischer RNA. Spur 1: 2 µg Testis-spezifische RNA; Spur 2: 1 µg Testis-spezifische RNA.

10  
**Abb. 5b: Immunhistochemie mit SEQ ID NO: 5-spezifischem Antiserum.** Wie aus den RT-PCR-Reaktionen zu erwarten, konnte mit einem spezifischen Antiserum auch das Protein gemäß SEQ ID NO: 5 in Hodengewebe (A) als auch in Nierenzellkarzinomen (B) nachgewiesen werden.

15  
**Abb. 6a, b, c:** RT-PCR-Analyse von LOC203413 in Normal- und Tumorgeweiben. 6a A: Logarithmische Darstellung der Expression (-fache Aktivierung). **6a B und 6b:** Resultat nach gelelektrophoretischer Auftrennung. **6c A:** Lineare Darstellung der relativen Expression. **6c B:** Resultat nach gelelektrophoretischer Auftrennung der Amplifikate.

20  
**Abb. 7: Immunfluoreszenz mit einem LOC203413-spezifischen Antikörper.** Eine Tumorzelllinie wurde mit einem Konstrukt, das für ein Fusionskonstrukt aus greenfluorescence protein (GFP) und LOC203413 kodiert, transfiziert. Die Bereiche, an denen sich Protein anlagert, leuchten grün (A). Diese Zelle wurde mit dem Antikörper angefärbt (B). Eine Übereinanderlagerung (C) zeigt, dass der Antikörper spezifisch für das Protein ist.

**Abb. 8a, b: qPCR-Analyse der LOC90625-spezifischen Expression in Normal- und Tumorgeweiben.**

25  
**8a:** Quantitative Expressionsanalyse von LOC90625 in Normalgeweben (links) und Tumorgeweiben (Pools aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Lineare Darstellung der relativen Expression (-fache Aktivierung).

**8b:** Logarithmische Darstellung der Expression in Normal- und Tumorgeweiben.

**8c:** RT-PCR-Expressionsanalyse von LOC90625 in **A:** Leukämien (n=14) und **B:** Kopf/Hals-Karzinomen (n=5).

30  
**Abb. 9a:** Färbung von LOC90625-Transfektanten mit spezifischen Antikörpern. Zellen wurden mit dem spezifischen Gen als Fusionskonstrukt mit eGFP transfiziert (A) und mit einem spezifischen Antikörper gegen dieses Genprodukt angefärbt (B). Spezifität wird durch die Überlagerung (C) der Färbungen mittels Immunfluoreszenz nachgewiesen.

35  
**Abb. 9b: Färbung von LOC90625-Transfektanten mit spezifischen Antikörpern im Western Blot.** Spuren 1 & 6: 293-Zellen, Spuren 2 & 7: 293-Zellen, transfiziert mit LOC90625 und getaggt mit GFP, Spuren 3, 4, 9 & 8: 293-Zellen, transfiziert mit LOC90625 allein.

40  
**Abb. 9c:** Immunhistochemie in Gewebeschnitten mit LOC90625-Antikörpern. Keimzellen des Hodens sind die einzigen normalen Zellen, die dieses Genprodukt exprimieren. Tumoren wie das hier dargestellte Prostatakarzinom exprimieren ebenfalls.

**Abb.10: Expressionsanalyse von FAM26A in Normal- und Tumorgeweiben.**

45  
A: RT-PCR-Expressionsanalyse von FAM26A in Normalgeweben. Ersichtlich ist, dass keine Expression von FAM26A in Normalgeweben nachzuweisen ist.

B+C: Quantitative RT-PCR-Expressionsanalyse von FAM26A in Ovarial-, Magen-, Ösophagus-, Pankreas- und Leberkarzinomen im Vergleich zum jeweiligen gesunden Gewebe. Lineare Darstellung der relativen Expression (-fache Aktivierung). Eine tumorselektive Expression ist ersichtlich.

50  
**Abb.11: Charakterisierung FAM26A-spezifischer Antikörper.** Western Blot-Analyse der Antiseren, die durch Immunisierung mit dem Peptid gemäß SEQ ID NO: 291 (A) bzw. 292 (B) generiert wurden. Analysiert wurden Extrakte von CHO-Zellen nach Transfektion mit jeweils Epitop-spezifischen (A 1, 3; B 2, 4) bzw. jeweils Epitopun-spezifischen (A2, 4; B 1, 3) Plasmiden. Der Pfeil bezeichnet die spezifischen Fragmente.

55  
**Abb. 12: Analyse des FAM26A-Proteins in Tumoren.** Nachweis von FAM26A in Zervix-, Ovarial- und Pankreastumoren mittels FAM26A-spezifischen Antikörpern (SEQ ID NO: 292).

**Abb. 13: Analyse des FAM26A-Proteins in Zelllinien.** Analyse des FAM26A-Proteins in Zelllinien mit Hilfe von

SEQ ID NO: 291-spezifischen Antikörpern. Weste Blot-Analyse mit Präimmunserum als Spezifitätskontrolle (Spuren 1-5) und FAM26A-spezifischen Antikörpern.

**Abb.14: Immunfluoreszenz Analyse von SW480-Zellen mit einem FAM26A-spezifischen Antikörper.** Konstitutiv exprimiertes Protein ist zellmembranständig.

**Abb.15:** Immunhistochemische Analyse von FAM26A in menschlichen Geweben. **A:** Immunhistochemische Analyse des FAM26A-Proteins in Pankreaskarzinomproben (40-fache Vergrößerung, Verdünnung 1:300) mit Hilfe des SEQ ID NO: 292-spezifischen Antiserums. **B:** Keimzellen des menschlichen Hodens.

**Abb.16: RT-PCR-Analyse der SEMA5B-spezifischen Expression.** RT-PCR-Analyse von SEMA5B in Normalgeweben (A) und Nierenzellkarzinomen (B). Ersichtlich ist die tumorspezifische Expression von SEMASB.

**Abb.17: Detailanalyse der SEMA5B-spezifischen Expression in Nierenzellkarzinomproben.** Quantitative Expressionsanalyse von SEMA5B in **A**) Nierenzellkarzinomproben (T1-T12) im Vergleich zu gesundem Nierengewebe (N; n=3) und **B**) Mammakarzinomen (T1-T12) im Vergleich zu gesundem Brustgewebe (N; n=3); Logarithmische Darstellung der relativen Expression (-fache Aktivierung).

**Abb.18a, b, c, d: qRT-PCR-Analyse der GJB5-spezifischen Expression in Normal- und Tumorgeweben.**

**Abb.19: Western Blot-Analyse eines GJB5-spezifischen Antikörpers.** Spuren 4 & 7 sind kontrolltransfizierte Zellen. Spuren 5, 6, 8 & 9 sind mit einem Fusionskonstrukt aus GJB5 und GFP transfiziert. Das spezifische Fusionsprotein weist die erwartete Größe von etwa 50 kDa auf.

**Abb. 20: qRT-PCR-Analyse der KLK5-spezifischen Expression.** Quantitative Expressionsanalyse von KLK5 in gesunden Gewebeproben (links) und Tumoren (Pools aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Logarithmische Darstellung der relativen Expression (-fache Aktivierung).

**Abb. 21a: Nachweis der Spezifität eines gegen KLK5 gerichteten Antikörpers.** 293-Zellen wurden mit für KLK5 kodierenden Konstrukten (Spur 3) transfiziert und mit Kontrollen (Spuren 1 und 2) verglichen.

**Abb. 21b: Anfärbung von Protein in immunhistochemischen Schnitten von humanen Tumoren mit gegen KLK5 gerichteten Antikörpern.** Der Antikörper ist gegen einen extrazellulären Bereich des Proteins, der nach Prozessierung des zu sezernierenden Anteils verbleibt, gerichtet. **A:** Primärer Brusttumor; **B:** Brusttumor, Metastase; **C:** normale Brustdrüse.

**Abb. 22: qRT-PCR-Analyse der LOC352765-spezifischen Expression.** Quantitative Expressionsanalyse von LOC352765 in gesunden Gewebeproben (links) und Tumoren (Pools aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Logarithmische Darstellung der relativen Expression (-fache Aktivierung).

**Abb. 23: Detailanalyse der LOC352765-spezifischen Expression in verschiedenen Tumortypen.** Quantitative Expressionsanalyse von LOC352765 in Mammakarzinomen (n=12) im Vergleich zu gesunden Gewebeproben. Logarithmische Darstellung der relativen Expression (-fache Aktivierung).

**Abb. 24: RT-PCR-Analyse der SVCT1-spezifischen Expression.** RT-PCR-Analyse von SVCT1 in gesunden Gewebeproben (**A**) und in Nierenzellkarzinomen (**B**). Erkennbar ist die tumorspezifische Expression von SVCT-1.

**Abb. 25: Detailanalyse der SVCT1-spezifischen Expression in verschiedenen Tumortypen.** Quantitative Expressionsanalyse von SVCT1 in **A** Nierenkarzinomen (n=12), **B** Zervixtumoren (n=4) und HNO-Tumoren (n=5) im Vergleich zu gesunden Gewebeproben. Logarithmische Darstellung der relativen Expression (-fache Aktivierung).

**Abb. 26: qRT-PCR-Analyse der LOC199953-spezifischen Expression in Nierenzellkarzinomen und HNO-Tumoren.** Quantitative Expressionsanalyse von LOC199953 in Nierenzellkarzinomen (n=12) und HNO-Tumoren (n=5) im Vergleich zu gesunden Nieren- und Haut-spezifischen Gewebeproben. Lineare Darstellung der relativen Expression (-fache Aktivierung).

**Abb. 27: qRT-PCR-Analyse der TMEM31-spezifischen Expression.** Quantitative Expressionsanalyse von TMEM31 in gesunden Gewebeproben (links) und Tumoren (Pools aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Logarithmische

Darstellung der relativen Expression (-fache Aktivierung).

**Abb. 28: Detailanalyse der TMEM31-spezifischen Expression in verschiedenen Tumortypen.** Quantitative Expressionsanalyse von TMEM31 in A Magenkarzinomen (n=10) und B Mammakarzinomen (n=12) im Vergleich zu gesunden Gewebeproben. Logarithmische Darstellung der relativen Expression (-fache Aktivierung).

**Abb. 29: qRT-PCR-Analyse der FLJ25132-spezifischen Expression in Ovarialtumoren und Prostatakarzinomen.** Quantitative Expressionsanalyse von FLJ25132 in Ovarialtumoren (n=8) und Prostatakarzinomen (n=10) im Vergleich zu gesunden Gewebeproben. Lineare Darstellung der relativen Expression (-fache Aktivierung).

**Abb. 30: qRT-PCR-Analyse der SEQ ID NO: 57-spezifischen Expression.** Quantitative Expressionsanalyse von SEQ ID NO 57 in gesunden Gewebeproben (links) und Tumoren (Pools aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Lineare Darstellung der relativen Expression (-fache Aktivierung).

**Abb. 31: Detailanalyse der SEQ ID NO: 57-spezifischen Expression in verschiedenen Tumortypen.** Quantitative Expressionsanalyse von SEQ ID NO: 57 in **A** Ösophagustumoren (n=10), **B** Leberkarzinomen (n=8), **C** Nierenkarzinomen und **D** Zervix- und HNO-Tumoren im Vergleich zu jeweils gesunden Gewebeproben. Lineare (A, C, D) bzw. logarithmische (B) Darstellung der relativen Expression (-fache Aktivierung).

**Abb. 32: qRT-PCR-Analyse der LOC119395-spezifischen Expression.** Quantitative Expressionsanalyse von LOC119395 in gesunden Gewebeproben (links) und Tumoren (Pools aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Lineare Darstellung der relativen Expression (-fache Aktivierung).

**Abb. 33: Detailanalyse der LOC119395-spezifischen Expression in verschiedenen Tumortypen.** Quantitative Expressionsanalyse von LOC119395 in A Brusttumoren (n=12), B Ösophaguskarzinomen (n=8) und C Kolon- und Magenkarzinomen im Vergleich zu gesunden Gewebeproben. Logarithmische Darstellung der relativen Expression (-fache Aktivierung).

**Abb. 34: qRT-PCR-Analyse der LOC121838-spezifischen Expression.** A Quantitative Analyse der LOC121838-spezifischen Expression in gesunden Gewebeproben (links) und Tumoren (Pools aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Lineare Darstellung der relativen Expression (-fache Aktivierung). **B** Detailanalyse von LOC121838-spezifischer RNA in Ovarialgeweben, logarithmische Darstellung.

**Abb. 35: qRT-PCR-Analyse der LOC221103-spezifischen Expression.** Quantitative Expressionsanalyse von LOC221103-RNA in gesunden Gewebeproben (links) und Tumoren (Pools aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Lineare Darstellung der relativen Expression (-fache Aktivierung).

**Abb. 36: Detaillierte qRT-PCR-Analyse der LOC221103-spezifischen Expression in Leberproben.** Quantitative Expressionsanalyse von LOC221103-RNA in Lebertumoren (n=8) und einer gesunden Leberprobe (N). Lineare Darstellung der relativen Expression (-fache Aktivierung).

**Abb. 37: qRT-PCR-Analyse der LOC338579-spezifischen Expression.** Quantitative Expressionsanalyse von LOC338579-spezifischer RNA in gesunden Gewebeproben (links) und Tumoren (Pools aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Logarithmische Darstellung der relativen Expression (-fache Aktivierung).

**Abb. 38: qRT-PCR-Analyse der LOC90342-spezifischen Expression.** Quantitative Expressionsanalyse von LOC90342-spezifischer RNA in gesunden Gewebeproben (links) und Tumoren (Pools aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Logarithmische Darstellung der relativen Expression (-fache Aktivierung).

**Abb. 39: qRT-PCR-Analyse der LRFN1-spezifischen Expression.** Quantitative Expressionsanalyse von LRFN1-spezifischer RNA in gesunden Gewebeproben (links) und Tumoren (Pools aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Lineare Darstellung der relativen Expression (-fache Aktivierung).

**Abb. 40: qRT-PCR-Analyse der LOC285916-spezifischen Expression.** A Quantitative Analyse der LOC285916-spezifischen Expression in gesunden Gewebeproben (links) und Tumoren (Pools aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Lineare Darstellung der relativen Expression (-fache Aktivierung). **B** Detailanalyse von LOC285916-spezifischer RNA in Nierengeweben und HNO-Tumoren, logarithmische Darstellung.

**Abb. 41: qRT-PCR-Analyse der MGC71744-spezifischen Expression.** A Quantitative Analyse der MGC71744-spezifischen Expression in gesunden Gewebeprobe(n) (links) und Tumoren (Pools aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Lineare Darstellung der relativen Expression (-fache Aktivierung). **B** Detailanalyse von MGC71744-spezifischer RNA in verschiedenen Nierengewebe(n), logarithmische Darstellung.

5

**Abb. 42: qRT-PCR-Analyse der LOC342982-spezifischen Expression.** Quantitative Expressionsanalyse von LOC342982-spezifischer RNA in gesunden Gewebeprobe(n) (links) und Tumoren (Pools aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Logarithmische Darstellung der relativen Expression (-fache Aktivierung).

10

**Abb. 43: qRT-PCR-Analyse der LOC343169-spezifischen Expression.** A Quantitative Analyse der LOC343169-spezifischen Expression in gesunden Gewebeprobe(n) (links) und Tumoren (Pools aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Logarithmische Darstellung der relativen Expression (-fache Aktivierung). **B** Detailanalyse von LOC343169-spezifischer RNA in verschiedenen Ovarialgewebe(n), logarithmische Darstellung.

15

**Abb. 44: qRT-PCR-Analyse der LOC340204-spezifischen Expression.** A Quantitative Analyse der LOC340204-spezifischen Expression in gesunden Gewebeprobe(n) (links) und Tumoren (Pools aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Logarithmische Darstellung der relativen Expression (-fache Aktivierung). **B** Gelbild ausgewählter Gewebeprobe(n) nach gelelektrophoretischer Auftrennung.

20

**Abb. 45: qRT-PCR-Analyse der LOC340067-spezifischen Expression.** Quantitative Expressionsanalyse von LOC340067-spezifischer RNA in gesunden Gewebeprobe(n) (links) und Tumoren (Pools aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Logarithmische Darstellung der relativen Expression (-fache Aktivierung).

25

**Abb. 46: qRT-PCR-Analyse der LOC342780-spezifischen Expression.** Quantitative Expressionsanalyse von LOC342780-spezifischer RNA in gesunden Gewebeprobe(n) (links) und Tumoren (Pools aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Logarithmische Darstellung der relativen Expression (-fache Aktivierung).

**Abb. 47a: Analyse der LOC339511-spezifischen Expression.**

30

**A:** Quantitative Analyse der LOC339511-spezifischen Expression in gesunden Gewebeprobe(n) (links) und Tumoren (Pools aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Logarithmische Darstellung der relativen Expression (-fache Aktivierung).

**B:** RT-PCR-Analyse von verschiedenen Normalgewebe(n) verdeutlicht die Leber-spezifische Expression.

35

**Abb. 47b: Expressions-Analyse von LOC339511 in Leberzell-Karzinomen.**

**A:** Detailanalyse von LOC339511-spezifischer RNA in verschiedenen Leber-spezifischen Gewebe(n), lineare Darstellung.

**B:** RT-PCR-Analyse von verschiedenen Leberzell-Karzinom-Proben zeigt die konstitutive Expression von LOC339511.

40

**Abb. 48: qRT-PCR-Analyse der C14orf37-spezifischen Expression.** Quantitative Expressionsanalyse von C14orf37 in gesunden Gewebeprobe(n) (links) und Tumoren (Pools aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Lineare Darstellung der relativen Expression (-fache Aktivierung).

45

**Abb. 49: qRT-PCR-Analyse der ATP1A4-spezifischen Expression.** A Quantitative Expressionsanalyse von ATP1A4 in gesunden Gewebeprobe(n) und Tumoren (Pools aus jeweils 3-5 Einzelproben). Logarithmische Darstellung der relativen Expression (-fache Aktivierung). **B** Detailanalyse von ATP1A4-spezifischer RNA in verschiedenen Brustspezifischen Gewebe(n), logarithmische Darstellung.

50

**Beispiele:**

#### **Material und Methoden**

55

**[0154]** Die Begriffe "*in silico*", und "elektronisch" beziehen sich rein auf die Nutzung von auf Datenbanken beruhenden Verfahren, mit denen auch Labor-experimentelle Vorgänge simuliert werden können.

**[0155]** Alle anderen Begriffe und Termini sind, falls nicht explizit anders definiert, so verwendet, wie sie der Fachmann versteht. Die genannten Techniken und Verfahren erfolgen in an sich bekannter Weise und sind z.B. in Sambrook et

al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2. Auflage (1989), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. beschrieben. Alle Verfahren, die die Verwendung von Kits und Reagenzien einschließen, sind entsprechend den Angaben der Hersteller durchgeführt

5 **A. Datamining-basierte Strategie zur Identifizierung von Tumor-assoziierten Antigenen**

[0156] Erfindungsgemäß wurden öffentliche humane Protein- und Nukleinsäuredatenbanken im Hinblick auf krebs-spezifische Antigene untersucht, die auf der Zelloberfläche zugänglich sind. Die Definition der dafür notwendigen Filterkriterien zusammen mit einer Hochdurchsatz-Methodik zur Analyse möglichst aller Proteine bildeten den zentralen Bestandteil dieser Strategie.

10 [0157] Den Ausgangspunkt bildeten die hauptsächlich aus dem humanen Genomprojekt vorhergesagten potenziellen Gene, die in der "RefSeq" Datenbank (Pruitt et al., Trends Genet. Jan;16(1):44-47, 2000) des "National Center for Biotechnology Information" (NCBI) als rein modellhafte Protein- (XP-) bzw. mRNA-Einträge (XM-) abgelegt sind. In einem weiteren Ansatz wurden auch die validierten Proteineinträge (NP-) bzw. die korrespondierenden mRNAs (NM-) derselben Datenbank in gleicher Weise analysiert. Dem Grundprinzip (hypothetisches) Gen zu mRNA zu Protein folgend wurden die Proteine unter Kombination mehrerer Prädiktionsprogramme für Proteinanalyse zunächst auf das Vorhanden sein von Transmembrandomänen hin untersucht. Aus der humanen XP-Fraktion der "RefSeq" Datenbank wurden insgesamt 19.544 Einträge analysiert, wobei 2.025 hypothetische Proteine den Filterkriterien genügten. Die humane NP-Fraktion lieferte insgesamt 19.110 Einträge mit einem Anteil von 4.634 gefilterten Proteinen.

15 [0158] Die korrespondierende mRNA jedes dieser 2.025 bzw. 4.634 Proteine wurde anschließend einer Homologiesuche in der EST-Datenbank (Boguski et al., Nat. Genet. 4(4):332-333, 1993) des NCBI mit Hilfe des "BLAST" Algorithmus (Altschul et al., Nucleic Acids Res. 25:3389-3402, 1997) unterzogen. Die Filterkriterien wurden bei dieser Suche stringent eingestellt. Insgesamt 1.270 hypothetische mRNAs erzielten dabei mindestens einen Treffer in der EST-Datenbank, wobei die Anzahl der Treffer in Einzelfällen mehr als 1.000 betrug.

20 [0159] Für jeden Einzelnen dieser validen Treffer wurde anschließend die gewebsspezifische Herkunft der zugrunde liegenden cDNA Bibliothek sowie der Name der Bibliothek ermittelt. Die daraus resultierenden Gewebe wurden in vier verschiedene Gruppen eingeteilt, die von dispensiblen Organen (Gruppe 3) bis hin zu absolut lebensnotwendigen Organen reichten (Gruppe 0). Eine weitere Gruppe 4 bildeten alle Proben, die aus Krebsgewebe gewonnen wurden. Die Verteilung der Treffer auf die fünf Gruppen wurde in einer Tabelle festgehalten, die nach dem besten Verhältnis der Summe der Gruppen 3 und 4 gegenüber der Summe der Gruppen 0-2 sortiert wurde. Dabei erreichten diejenigen mRNAs einen Spitzenplatz, deren EST Treffer ausschließlich Krebsgewebe entstammten, gefolgt von denjenigen, die darüber hinaus noch in Geweben dispensibler Organe der Gruppe 3 zu finden sind. Ein weiteres Kriterium für die Aussagekraft dieser Verteilung bildete die Anzahl der unabhängigen cDNA-Bibliotheken, aus denen die ESTs gewonnen wurden und die in einer eigenen Spalte in der Tabelle festgehalten wurde.

25 [0160] Da es sich bei den im ersten Ansatz ermittelten Transkripten und den korrespondierenden Proteinen zunächst um hypothetische Konstrukte handelt, wurden noch weitere Filterkriterien hinzugezogen, die die reale Existenz der mRNAs und damit auch der Proteine belegen sollten. Dazu wurde jede mRNA mit Hilfe des Programms "Spidey" (Wheelan et al., Genome Res. 11(11):1952-1957, 2001) dem vorhergesagten Genlokus verglichen. Nur diejenigen Transkripte, die mindestens einen Spleißvorgang aufweisen, d.h. die sich auf mindestens 2 Exons verteilen, wurden für weitergehende Analysen verwendet.

30 [0161] Die sequenzielle Anwendung aller genannten Filter führte zu den erfindungsgemäßen Tumorassoziierten Antigenen, die aufgrund einer vorhergesagten Transmembrandomäne und der damit verbundenen Topologie als von extrazellulär zugänglich anzusehen sind. Das aus den EST-Daten abgeleitete Expressionsprofil weist in allen Fällen auf eine krebsspezifische Expression hin, die sich höchstens noch auf dispensible Organe erstrecken kann.

45 **B. Validierungsstrategie der durch *in silico* Analyse identifizierten Tumor-assoziierten Antigene**

[0162] Zur Nutzung der Targets für immuntherapeutische Zwecke (Antikörpertherapie mittels monoklonaler Antikörper, Vakzinierung, T-Zell Rezeptor-vermittelte therapeutische Ansätze; vgl. EP-B-0 879 282) oder andere zielgerichtete Ansätze (small compounds, siRNA etc.) bei der Krebstherapie sowie für diagnostische Fragestellungen ist die Validierung der erfindungsgemäß identifizierten Targets von zentraler Bedeutung. Die Validierung erfolgt dabei durch Expressionsanalyse sowohl auf RNA als auch auf Proteinebene.

50 **1. Untersuchung der RNA Expression**

55 [0163] Die erste Charakterisierung der identifizierten Tumorantigene erfolgt mit Hilfe von RNA, die aus verschiedenen Geweben bzw. aus gewebespezifischen Zelllinien gewonnen wird. Weil das differentielle Expressionsmuster aus gesundem Gewebe im Vergleich zu Tumorgewebe eine entscheidende Bedeutung für die spätere therapeutische Anwen-

dung hat, erfolgt die Charakterisierung der Zielgene bevorzugt mit Hilfe dieser Gewebeproben.

**[0164]** Die Isolierung von Gesamt-RNA aus nativen Gewebeproben oder aus Tumorzelllinien erfolgt mit Verfahren, die in der Molekularbiologie Standard sind. Zum Beispiel kann die Isolierung mit Hilfe des RNeasy Maxi Kits (Qiagen, Kat. Nr. 75162) nach Vorschrift durch den Hersteller erfolgen. Dieses Isolierungsverfahren beruht auf der Verwendung von Guanidiniumisothiocyanat als chaotropes Reagenz. Alternativ kann die Isolierung mit saurem Phenol durchgeführt werden (Chomczynski & Sacchi, Anal. Biochem. 162: 156-159, 1987). Nach Aufarbeitung des Gewebes mittels Guanidiniumisothiocyanat wird die RNA mit saurem Phenol extrahiert, anschließend die RNA mit Isopropanol gefällt und in DEPC-behandeltes Wasser aufgenommen.

**[0165]** 2-4 µg der so isolierten RNA werden anschließend z.B. mittels Superscript II (Invitrogen) entsprechend dem Protokoll des Herstellers in cDNA umgeschrieben. Das Priming der cDNA Synthese erfolgt dabei mit Hilfe von zufälligen Hexameren (z.B. Roche Diagnostics) nach Standardprotokollen des jeweiligen Herstellers. Zur Qualitätskontrolle werden die cDNAs mit Primern in 30 Zyklen amplifiziert, die spezifisch für das nur gering exprimierte p53 Gen sind. Nur p53 positive cDNA Proben werden für die weiteren Reaktionsschritte verwendet.

**[0166]** Zur detaillierten Analyse der Targets wird auf Basis eines cDNA-Archivs, das aus verschiedenen Normal- und Tumorgeweben sowie aus Tumorzelllinien isoliert wurde, eine Expressionsanalyse mittels PCR bzw. quantitativer PCR (qPCR) durchgeführt. Dazu werden 0,5 µl cDNA aus dem obigen Ansatz mit einer DNA-Polymerase (z.B. 1 U HotStarTaq DNA-Polymerase, Qiagen) analog den Protokollen des jeweiligen Herstellers amplifiziert (Gesamtvolumen des Ansatzes: 25-50 µl). Neben der Polymerase enthält der Amplifikationsansatz 0,3 mM dNTPs, Reaktionsbuffer (Endkonzentration 1 x, abhängig vom Hersteller der DNA-Polymerase) und je 0,3 mM des gen-spezifischen "sense"- und "antisense"-Primers.

**[0167]** Die spezifischen Primer des Zielgens werden, soweit möglich, so ausgewählt, dass sie in zwei unterschiedlichen Exons liegen und somit genomische Kontaminationen nicht zu falsch positiven Ergebnissen führen. Bei einer nicht quantitativen Endpunkt-PCR wird die cDNA typischerweise 15 Minuten bei 95°C inkubiert, um die DNA zu denaturieren und um das Hot-Start-Enzym zu aktivieren. Anschließend wird die DNA in 35 Zyklen amplifiziert (1 min 95°C, 1 min Primer spezifische Hybridisierungstemperatur (ca. 55-65°C), 1 min 72°C zur Elongation der Amplifikate). 10 µl des PCR Ansatzes werden anschließend auf Agarosegelen aufgetragen und im elektrischen Feld aufgetrennt. Durch Färben mit Ethidiumbromid wird die DNA in den Gelen sichtbar gemacht und das Ergebnis der PCR durch ein Foto dokumentiert.

**[0168]** Alternativ zur konventionellen PCR kann die Expressionsanalyse eines Zielgens auch durch quantitative real time PCR erfolgen. Zu dieser Analyse sind inzwischen verschiedene Analysensysteme erhältlich, die bekanntesten sind das ABI PRISM Sequence detection system (TaqMan, Applied Biosystems), der iCycler (Biorad) sowie der Light cycler (Roche Diagnostics). Wie oben beschrieben wird ein spezifischer PCR Ansatz einem Lauf in den "real time"-PCR-Geräten unterzogen. Durch Zusatz eines DNA interkalierenden Farbstoffes (z.B. Ethidiumbromid, CybrGreen) wird die neu synthetisierte DNA durch spezifische Lichtanregung (nach Angaben der Farbstoffhersteller) sichtbar gemacht. Durch eine Vielzahl von Messpunkten während der Amplifikation kann der gesamte Prozess verfolgt und eine quantitative Bestimmung der Nukleinsäurekonzentration des Zielgens durchgeführt werden. Die Normalisierung des PCR Ansatzes erfolgt durch Messung eines "housekeeping Gens" (z.B. 18S RNA, β-Actin). Alternative Strategien über Fluoreszenzmarkierte DNA-Sonden erlauben ebenfalls die quantitative Bestimmung des Zielgens aus einer spezifischen Gewebeprobe (siehe TaqMan Applikationen der Fa. Applied Biosystems).

## 2. Klonierung

**[0169]** Die Klonierung des gesamten Zielgens, die für die weitere Charakterisierung des Tumorantigens notwendig ist, erfolgt nach gängigen molekularbiologischen Verfahren (z.B. in "Current Protocols in Molecular Biology", John Wiley & Sons Ltd., Wiley InterScience). Zur Klonierung bzw. Sequenzanalyse des Zielgens wird dieses zunächst mit einer DNA-Polymerase mit "proof reading Funktion" (z.B. pfu, Roche Diagnostics) amplifiziert. Das Amplifikat wird anschließend mit Standardverfahren in einen Klonierungsvektor ligiert. Positive Klone werden durch Sequenzanalyse identifiziert und anschließend mit Hilfe von Prädiktionsprogrammen und bekannten Algorithmen charakterisiert.

## 3. Prädiktion des Proteins

**[0170]** Viele erfindungsgemäß gefundene Gene (insbesondere aus der XM Domäne der RefSeq) sind Gen-Neuentdeckungen, für die das Volllänge-Gen kloniert, das offene Leseraster ermittelt und die Proteinsequenz abgeleitet und analysiert werden muss.

**[0171]** Für die Volllängeklonierung der Sequenz haben wir gängige Protokolle zur "Rapid amplification of cDNA ends", sowie Screening von cDNA Expressionsbanken mit genspezifischen Sonden verwendet (Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2. Auflage (1989), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.). Nach Zusammensetzung der so gefundenen Fragmente wurden potentielle Offene Leseraster (ORF) durch gängige Prädiktionsprogramme prädiziert. Da durch die Position des PolyA-Schwanzes und Polyadenylierungs-Motiven die Orientierung

des potentiellen Genproduktes vorgegeben wird, verbleiben von möglichen 6 Leserastern nur noch die 3 der jeweiligen Orientierung. Oft ergibt sich aus diesen nur ein hinreichend großes offenes Leseraster, das für ein Protein kodieren kann, während die anderen Leseraster zu viele Stop-Codons aufweisen und für kein realistisches Proteine kodieren würden. Bei alternativen offenen Leserastern unterstützt die Berücksichtigung der Kozak-Kriterien für optimale Transkriptions-Initierung sowie die Analyse der sich potentiell ergebenden abgeleiteten Proteinsequenzen die Identifizierung des authentischen ORF. Dies wird weiter verifiziert durch Generierung von Immunseren gegen abgeleitete Proteine der potentiellen ORFs und ihre Analyse auf Erkennung eines realen Proteins in Geweben und Zelllinien.

#### 4. Gewinnung von Antikörpern

**[0172]** Die Charakterisierung der erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigene erfolgt beispielsweise durch die Verwendung von Antikörpern. Ferner umfasst die Erfindung die diagnostische oder therapeutische Verwendung von Antikörpern. Dabei können Antikörper Proteine in nativem und/oder denaturierten Zustand erkennen (Anderson et al., J. Immunol. 143: 1899-1904, 1989; Gardsvoll, J. Immunol. Methods 234: 107-116, 2000; Kayyem et al., Eur. J. Biochem. 208: 1-8, 1992; Spiller et al., J. Immunol. Methods 224: 51-60, 1999).

**[0173]** Antiseren, die spezifische Antikörper enthalten, die an das Zielprotein spezifisch binden, können über verschiedene Standardverfahren hergestellt werden; vgl. beispielsweise "Monoclonal Antibodies: A Practical Approach" von Philip Shepherd, Christopher Dean ISBN 0-19-963722-9, "Antibodies: A Laboratory Manual" von Ed Harlow, David Lane ISBN: 0879693142 und "Using Antibodies: A Laboratory Manual: Portable Protocol NO" von Edward Harlow, David Lane, Ed Harlow ISBN: 0879695447. Dabei ist auch möglich, affine und spezifische Antikörper zu generieren, die komplexe Membranproteine in ihrer nativen Form erkennen (Azorsa et al., J. Immunol. Methods 229: 35-48, 1999; Anderson et al., J. Immunol. 143: 1899-1904, 1989; Gardsvoll, J. Immunol. Methods. 234: 107-116, 2000). Dies ist vor allem für die Herstellung von therapeutischen Antikörpern von Bedeutung, , hat aber auch für viele diagnostische Anwendungen eine hohe Bedeutung. Dazu kann sowohl mit dem gesamten Protein als auch mit extrazellulären Teilsequenzen immunisiert werden.

#### Immunisierung und Gewinnung von polyklonalen Antikörpern

**[0174]** Verschiedenste Immunisierungsprotokolle sind publiziert. Eine Spezies (z.B. Kaninchen, Mäuse) wird durch eine erste Injektion des gewünschten Zielproteins immunisiert. Durch eine zweite oder dritte Immunisierung innerhalb eines definierten Zeitraums (ca. 2-4 Wochen nach der letzten Immunisierung) lässt sich die Immunantwort des Tieres gegen das Immunogen verstärken. Wiederum nach verschiedenen definierten Zeitabständen (1. Blutung nach 4 Wochen, anschließend alle 2-3 Wochen bis zu 5 Entnahmen) wird den Tieren Blut entnommen und Immunserum gewonnen. Die so entnommenen Immunseren enthalten polyklonale Antikörper, mit denen das Zielprotein im Western Blot, durch die Durchflusszytometrie, Immunfluoreszenz oder Immunhistochemie nachgewiesen und charakterisiert werden kann.

**[0175]** Die Immunisierung der Tiere erfolgt in der Regel über eines von vier gut etablierten Verfahren, wobei auch andere Verfahren existieren. Immunisiert werden kann dabei mit für das Zielprotein spezifischen Peptiden, dem gesamten Protein, mit extrazellulären Teilsequenzen eines Proteins, das experimentell oder über Prädiktionsprogramme identifiziert werden kann. Da die Prädiktionsprogramme nicht immer fehlerfrei arbeiten wird u.U. auch mit zwei Domänen gearbeitet, die voneinander durch eine Transmembrandomäne getrennt sind. Eine der beiden Domänen muss dann extrazellulär sein, was dann experimentell belegt werden kann (siehe nachstehend). Die Durchführung einer Immunisierung wird als Service von verschiedenen Dienstleistern kommerziell angeboten.

(1) Im ersten Fall werden Peptide (Länge: 8-12 Aminosäuren) über *in vitro* Verfahren synthetisiert (durch einen kommerziellen Service möglich) und diese Peptide zur Immunisierung verwendet. In der Regel erfolgen 3 Immunisierungen (z.B. mit einer Konzentration von 5-100 µg/Immunisierung).

(2) Alternativ kann die Immunisierung durch rekombinante Proteine erfolgen. Dazu wird die klonierte DNA des Zielgens in einen Expressionsvektor kloniert und das Zielprotein analog den Bedingungen des jeweiligen Herstellers (z.B. Roche Diagnostics, Invitrogen, Clontech, Qiagen) z.B. zellfrei *in vitro*, in Bakterien (z.B. *E. coli*), in Hefe (z.B. *S. pombe*), in Insektenzellen oder in Säugetierzellen synthetisiert. Dabei ist auch die Synthese des Zielproteins mit Hilfe von viralen Expressionssystemen möglich (z.B. Baculovirus, Vacciniavirus, Adenovirus). Nach Synthese in einem der Systeme wird das Zielprotein aufgereinigt. Die Aufreinigung erfolgt dabei in der Regel über chromatographische Verfahren. Dabei können auch Proteine für die Immunisierung verwendet werden, die über einen molekularen Anker als Hilfsmittel zur Reinigung verfügen (z.B. His-Tag, Qiagen; FLAG-Tag, Roche Diagnostics; GST-Fusionsproteine). Eine Vielzahl von Protokollen befinden sich z.B. in den "Current Protocols in Molecular Biology", John Wiley & Sons Ltd., Wiley InterScience. Nach Reinigung des Zielproteins erfolgt eine Immunisierung wie vorstehend beschrieben.

(3) Falls eine Zelllinie zur Verfügung steht, die das gewünschte Protein endogen synthetisiert, kann auch diese Zelllinie direkt zur Herstellung des spezifischen Antiserums verwendet werden. Die Immunisierung erfolgt dabei in 1-3 Injektionen mit jeweils ca.  $1-5 \times 10^7$  Zellen.

5 (4) Die Immunisierung kann auch durch Injektion von DNA (DNA-Immunisierung) erfolgen. Dazu wird das Zielgen zunächst in einen Expressionsvektor kloniert, so dass die Zielsequenz unter der Kontrolle eines starken eukaryontischen Promotors steht (z.B. CMV-Promotor). Anschließend wird DNA (z.B. 1-10  $\mu\text{g}$  pro Injektion) als Immunogen mit einer "gene gun" in stark durchblutete, kapillare Bereiche eines Organismus transferiert (z.B. Maus, Kaninchen).  
10 Die transferierte DNA wird von Zellen des Tieres aufgenommen, das Zielgen wird exprimiert und das Tier entwickelt schließlich eine Immunantwort gegen das Zielprotein (Jung et al., Mol. Cells 12: 41-49, 2001; Kasinrerck et al., Hybrid Hybridomics 21: 287-293, 2002).

#### Gewinnung monoklonaler Antikörper

15 **[0176]** Monoklonale Antikörper werden traditionell mit Hilfe der Hybridoma Technologie hergestellt (Technische Details: siehe "Monoclonal Antibodies: A Practical Approach" von Philip Shepherd, Christopher Dean ISBN 0-19-963722-9; "Antibodies: A Laboratory Manual" von Ed Harlow, David Lane ISBN: 0879693142, "Using Antibodies: A Laboratory Manual: Portable Protocol NO" von Edward Harlow, David Lane, Ed Harlow ISBN: 0879695447). Als ein neues Verfahren wird auch die so genannte "SLAM" Technologie eingesetzt. Hierbei werden B-Zellen aus Vollblut isoliert und die Zellen  
20 monoklonalisiert. Anschließend wird der Überstand der vereinzelt B-Zelle auf ihre Antikörperspezifität hin analysiert. Im Gegensatz zur Hybridomatechnologie wird anschließend die variable Region des Antikörpergens durch eine Einzelzell-PCR amplifiziert und in einen geeigneten Vektor kloniert. Auf diese Art und Weise wird die Gewinnung von monoklonalen Antikörpern beschleunigt (de Wildt et al. J. Immunol. Methods 207:61-67, 1997).

25 5. Validierung der Targets mit proteinchemischen Verfahren unter Verwendung von Antikörpern

**[0177]** Mit den Antikörpern, die wie vorstehend beschrieben herstellbar sind, lassen sich eine Reihe von wichtigen Aussagen zu dem Targetprotein treffen. Im Einzelnen sind die nachstehenden Analysen zur Validierung des Zielproteins sinnvoll:

30 Spezifität des Antikörpers

**[0178]** Um zu zeigen, dass ein Antikörper spezifisch nur an das gewünschte Zielprotein bindet, eignen sich am besten auf Zellkultur-basierende Tests mit anschließendem Western Blot (verschiedene Variationen sind z.B. in "Current Protocols in Proteinchemistry", John Wiley & Sons Ltd., Wiley InterScience, beschrieben). Für den Nachweis werden Zellen mit einer cDNA für das Zielprotein transfiziert, die unter Kontrolle eines starken eukaryontischen Promotors steht (z.B. Cytomegalievirus-Promotor; CMV). Zur Transfektion von Zelllinien mit DNA sind die verschiedensten Verfahren (z.B. Elektroporation, auf Liposomen basierende Transfektion, Kalziumphosphatpräzipitation) gut etabliert (z.B. Lemoine et al., Methods Mol. Biol. 75: 441-7, 1997). Alternativ können auch Zelllinien verwendet werden, die das Zielgen endogen  
40 exprimieren (Nachweis über Zielgen-spezifische RT-PCR). Zur Kontrolle werden im Experiment im Idealfall homologe Gene mit transfiziert, um im folgenden Western Blot die Spezifität des analysierten Antikörpers nachweisen zu können.

**[0179]** Im anschließenden Western Blot werden Zellen aus Zellkultur oder Gewebeproben, die das Zielprotein enthalten könnten, in einer 1%igen SDS Lösung lysiert und die Proteine dabei denaturiert. Die Lysate werden auf 8-15%igen denaturierenden Polyacrylamidgelen (enthalten 1% SDS) der Größe nach elektrophoretisch aufgetrennt (SDS-Polyacrylamid Gelelektrophorese, SDS-PAGE). Anschließend werden die Proteine durch eines von mehreren Blotting Verfahren (z.B. semi-dry Elektroblood; Biorad) auf eine spezifische Membran transferiert (z.B. Nitrozellulose, Schleicher & Schüll). Auf dieser Membran kann das gewünschte Protein sichtbar gemacht werden. Dazu wird die Membran zunächst mit dem Antikörper, der das Zielprotein erkennt (Verdünnung ca. 1:20-1:200, je nach Spezifität des Antikörpers), für 60 Minuten inkubiert. Nach einem Waschschrift wird die Membran mit einem zweiten, mit einem Marker (z.B. Enzyme wie Peroxidase oder alkalische Phosphatase) gekoppelten Antikörper inkubiert, der den ersten Antikörper erkennt. In einer Farb- oder chemilumineszenten Reaktion kann anschließend das Zielprotein auf der Membran sichtbar gemacht werden (z.B. ECL, Amersham Bioscience). Ein Antikörper mit einer hohen Spezifität für das Zielprotein sollte im Idealfall nur das gewünschte Protein selbst erkennen.

55 Lokalisation des Zielproteins

**[0180]** Zur Bestätigung der im "in silico"-Ansatz identifizierten Membranlokalisation des Zielproteins werden verschiedene Verfahren verwendet. Ein wichtiges und gut etabliertes Verfahren unter Verwendung der vorstehend be-

schriebenen Antikörper ist die Immunfluoreszenz (IF). Dazu werden Zellen etablierter Zelllinien benutzt, die entweder das Zielprotein synthetisieren (Nachweis der RNA in der RT-PCR oder des Proteins im Western Blot) oder aber mit Plasmid-DNA transfiziert worden sind. Zur Transfektion von Zelllinien mit DNA sind die verschiedensten Verfahren (z.B. Elektroporation, auf Liposomen basierende Transfektion, Kalziumphosphatpräzipitation) gut etabliert (z.B. Lemoine et al., *Methods Mol. Biol.* 75: 441-7, 1997). Das in die Zellen transfizierte Plasmid kann bei der Immunfluoreszenz das unmodifizierte Protein kodieren oder aber auch unterschiedliche Aminosäuremarker an das Zielprotein koppeln. Die wichtigsten Marker sind z.B. das fluoreszierende "green fluorescent protein" (GFP) in seinen verschiedenen differentiell fluoreszierenden Formen, kurze Peptidsequenzen von 6-12 Aminosäuren, für die hoch affine und spezifische Antikörper zur Verfügung stehen, oder die kurze Aminosäuresequenz Cys-Cys-X-X-Cys-Cys, die über ihre Cysteine spezifische fluoreszierende Substanzen binden kann (Invitrogen). Zellen, die das Zielprotein synthetisieren, werden z.B. mit Paraformaldehyd oder Methanol fixiert. Anschließend können die Zellen bei Bedarf durch Inkubation mit Detergenzien (z.B. 0,2% Triton X-100) permeabilisiert werden. Anschließend werden die Zellen mit einem primären Antikörper inkubiert, der gegen das Zielprotein oder gegen einen der gekoppelten Marker gerichtet ist. Nach einem Waschschrift wird der Ansatz mit einem zweiten, mit einem fluoreszierenden Marker (z.B. Fluorescein, Texas Red, Dako) gekoppelten Antikörper inkubiert, der an den ersten Antikörper bindet. Anschließend werden die so markierten Zellen mit Glycerin überschichtet und mit Hilfe eines Fluoreszenzmikroskops nach den Angaben des Herstellers analysiert. Spezifische Fluoreszenzmissionen werden dabei, abhängig von den eingesetzten Substanzen, durch spezifische Anregung erreicht. Die Analyse erlaubt in der Regel die sichere Lokalisation des Zielproteins, wobei zur Bestätigung der Antikörperqualität und des Zielproteins in Doppelfärbungen zusätzlich zum Zielprotein auch die gekoppelten Aminosäuremarker oder andere Markerproteine angefärbt werden, deren Lokalisation bereits in der Literatur beschrieben ist. Ein Sonderfall stellt das GFP und seine Derivate dar, die direkt angeregt werden können und selbst fluoreszieren. Die Membranpermeabilität, die durch den Einsatz von Detergenzien gesteuert werden kann, erlaubt in der Immunfluoreszenz die Demonstration, ob ein immunogenes Epitop innerhalb oder außerhalb der Zelle lokalisiert ist. Die Prädiktion der ausgewählten Proteine kann so experimentell untermauert werden. Alternativ kann der Nachweis von extrazellulären Domänen mittels Durchflusszytometrie erfolgen. Dazu werden Zellen unter nicht permeabilisierenden Bedingungen (z.B. mit PBS/Na-Azid/2% FCS/ 5 mM EDTA) fixiert und im Durchflusszytometer nach Angaben des Herstellers analysiert. Nur extrazelluläre Epitope können bei diesem Verfahren von dem zu analysierenden Antikörper erkannt werden. Im Unterschied zu Immunfluoreszenz kann durch Verwendung von z.B. Propidiumiodid oder Trypanblau zwischen toten und lebenden Zellen unterschieden werden und damit falsch positive Ergebnisse vermieden werden.

**[0181]** Ein weiterer wichtiger Nachweis erfolgt durch die Immunhistochemie (IHC) an spezifischen Gewebeproben. Ziel dieses Verfahrens ist es, die Lokalisation eines Proteins in einem funktionell intakten Gewebeverband zu identifizieren. Die IHC dient im einzelnen dazu, um (1) die Menge an Zielprotein in Tumor- und Normalgeweben abschätzen zu können, (2) zu analysieren, wie viele Zellen in Tumor- und gesundem Gewebe das Zielgen synthetisieren, und (3) den Zelltyp in einem Gewebe (Tumor, gesunde Zellen) zu definieren, in dem das Zielprotein nachweisbar ist. Alternativ können die Proteinmengen eines Zielgens durch Gewebesimmunfluoreszenz mittels Digitalkamera und geeigneter Software (z.B. Tillvision, Till-photonics, Deutschland) quantifiziert werden. Die Technologie ist häufig publiziert worden, Details für Färbung und Mikroskopie sind daher z.B. "Diagnostic Immunohistochemistry" von David J., MD Dabbs ISBN: 0443065667 oder in "Microscopy, Immunohistochemistry, and Antigen Retrieval Methods: For Light and Electron Microscopy" ISBN: 0306467704 zu entnehmen. Zu beachten ist, dass aufgrund der Eigenschaften von Antikörpern unterschiedliche Protokolle verwendet werden müssen (nachstehend ist ein Beispiel beschrieben), um zu einem aussagekräftigen Ergebnis zu kommen.

**[0182]** In der Regel werden histologisch definierte Tumorgewebe und als Referenz vergleichbare gesunde Gewebe in der IHC eingesetzt. Als Positiv- und Negativkontrollen können dabei auch Zelllinien dienen, bei denen die Präsenz des Zielgens durch RT-PCR Analysen bekannt ist. Eine Hintergrundkontrolle ist immer mitzuführen.

**[0183]** Formalin-fixierte (ein anderes Fixierungsverfahren mit z.B. Methanol ist auch möglich) und in Paraffin eingebettete Gewebestücke mit einer Dicke von 4µm werden auf einem Glasträger aufgebracht und z.B. mit Xylol deparaffiniert. Die Proben werden mit TBS-T gewaschen und in Serum blockiert. Anschließend erfolgt die Inkubation mit dem ersten Antikörper (Verdünnung: 1:2 bis 1:2000) für 1-18 Stunden, wobei in der Regel affinitätsgereinigte Antikörper verwendet werden. Nach einem Waschschrift erfolgt eine ca. 30-60 minütige Inkubation mit einem zweiten Antikörper, der mit einer Alkalischen Phosphatase (alternativ: z.B. Peroxidase) gekoppelt und gegen den ersten Antikörper gerichtet ist. Anschließend erfolgt eine Farbreaktion unter Verwendung der Alkalischen Phosphatase (vgl. beispielsweise Shi et al., *J. Histochem. Cytochem.* 39: 741-748, 1991; Shin et al., *Lab. Invest.* 64: 693-702, 1991). Zum Nachweis der Antikörper-Spezifität kann die Reaktion durch vorherige Zugabe des Immunogens kompetitiert werden.

55 Analyse von Proteinmodifikationen

**[0184]** Sekundäre Proteinmodifikationen wie zum Beispiel N- und O-Glykosylierungen oder Myristilierungen können die Zugänglichkeit von immunogenen Epitopen behindern oder sogar ganz verhindern und damit die Wirksamkeit von

Antikörpertherapien in Frage stellen. Zudem konnte vielfach nachgewiesen werden, dass sich Art und Menge der sekundären Modifikationen in Normal- und Tumorgewebe unterscheiden (z.B. Durand & Seta, 2000; Clin. Chem. 46: 795-805; Hakomori, 1996; Cancer Res. 56: 5309-18). Die Analyse dieser Modifikationen ist daher essentiell für den Therapieerfolg eines Antikörpers. Potentielle Bindestellen lassen sich durch spezifische Algorithmen präzisieren.

**[0185]** Die Analyse von Proteinmodifikationen erfolgt in der Regel im Western Blot (siehe vorstehend). Vor allem Glykosylierungen, die in der Regel eine Größe von mehreren kDa haben, führen zu einer größeren Gesamtmasse des Zielproteins, die sich in der SDS-PAGE auftrennen lässt. Zum Nachweis von spezifischen O- und N-glycosidischen Bindungen werden Proteinlysate vor der Denaturierung durch SDS mit O- oder N- Glykosylasen inkubiert (nach Angaben des jeweiligen Herstellers, z.B. PNGase, Endoglykosidase F, Endoglykosidase H, Roche Diagnostics). Anschließend erfolgt ein Western Blot wie vorstehend beschrieben. Bei Verringerung der Größe eines Zielproteins kann so nach Inkubation mit einer Glykosidase eine spezifische Glykosylierung nachgewiesen und auf diesem Weg auch die Tumorspezifität einer Modifikation analysiert werden.

#### Funktionsanalyse des Zielgens

**[0186]** Die Funktion des Zielmoleküls kann entscheidend für seinen therapeutischen Nutzen sein, so dass funktionelle Analysen ein wichtiger Baustein bei der Charakterisierung von therapeutisch nutzbaren Molekülen sind. Die Funktionsanalyse kann entweder in Zellen in Zellkulturexperimenten oder aber in vivo mit Hilfe von Tiermodellen erfolgen. Dabei wird das Gen des Zielmoleküls entweder durch Mutation ausgeschaltet ("knockout") oder aber die Zielsequenz in die Zelle bzw. den Organismus eingefügt ("knockin"). Man kann so funktionelle Veränderungen im zellulären Kontext einerseits durch den Funktionsverlust des zu analysierenden Genes ("loss of function") analysieren. Im zweiten Fall lassen sich Veränderungen analysieren, die durch die Ergänzung des analysierten Genes verursacht werden ("gain of function").

#### a. Funktionsanalyse in Zellen

**[0187]** Transfektion. Zur Analyse des "gain of function" muss das Gen des Zielmoleküls in die Zelle transferiert werden. Dazu werden Zellen mit einer DNA transfiziert, die die Synthese des Zielmoleküls erlauben. In der Regel steht das Gen des Zielmoleküls dabei unter Kontrolle eines starken eukaryontischen Promotors (z.B. Cytomegalievirus-Promotor; CMV). Zur Transfektion von Zelllinien mit DNA sind die verschiedensten Verfahren (z.B. Elektroporation, auf Liposomen basierende Transfektion, Kalziumphosphatpräzipitation) gut etabliert (z.B. Lemoine et al., Methods Mol. Biol. 75: 441-7, 1997). Das Gen kann dabei entweder ohne genomische Integration transient oder aber mit genomischer Integration nach Selektion mit z.B. Neomycin stabil synthetisiert werden.

**[0188]** RNA interference (siRNA). Eine Expressionsinhibition des Zielgens, die unter Umständen einen vollständigen Funktionsverlust des Zielmoleküls in Zellen induziert, kann durch die "RNA interference" (siRNA) Technologie in Zellen erzeugt werden (Hannon, G.J. 2002. RNA interference. Nature 418: 244-51; Czauderna et al. 2003. Nucl. Acid Res. 31: 670-82). Dazu werden Zellen mit kurzen, ca. 20-25 Nukleotide langen, doppelsträngigen RNA Molekülen transfiziert, die für das Zielmolekül spezifisch sind. Ein enzymatischer Prozess führt anschließend zum Abbau der spezifischen RNA des Zielgens, was in einer verminderten Expression des Zielproteins resultiert, und ermöglicht damit die funktionelle Analyse des Zielgens.

**[0189]** Zelllinien, die mittels Transfektion oder siRNA modifiziert wurden, können anschließend auf unterschiedliche Art und Weise analysiert werden. Nachstehend sind die geläufigsten Beispiele aufgeführt.

#### 1. Proliferation und Zellzyklusverhalten

**[0190]** Eine Vielzahl von Verfahren sind zur Analyse der Zellproliferation etabliert und werden von verschiedenen Unternehmen kommerziell angeboten (z.B. Roche Diagnostics, Invitrogen, Details zu den Testverfahren sind in den zahlreichen Applikationsprotokollen beschrieben). Die Zellzahl in Zellkulturexperimenten lässt sich durch einfaches Auszählen oder durch kolometrische Tests ermitteln, die die metabolische Aktivität der Zellen messen (z.B. wst-1, Roche Diagnostics). Metabolische Testverfahren messen indirekt über enzymatische Marker die Zellzahl in einem Experiment. Direkt kann die Zellproliferation durch Analyse der DNA Syntheserate z.B. durch Zugabe von Bromdesoxyuridin (BrdU) gemessen werden, der Nachweis des integrierten BrdU erfolgt über spezifische Antikörper kolometrisch.

#### 2. Apoptose und Zytotoxizität

**[0191]** Eine große Anzahl von Testsystemen zum Nachweis von zellulärer Apoptose und von Zytotoxizität sind verfügbar. Ein entscheidendes Charakteristikum ist die spezifische, enzymabhängige Fragmentierung der genomischen DNA, die irreversibel ist und sicher zum Tod der Zelle führt. Verfahren zum Nachweis dieser spezifischen DNA Fragmente sind kommerziell erhältlich. Als zusätzliches Verfahren steht der "TUNEL assay" zur Verfügung, der DNA Einzelstrang-

brüche auch in Gewebeschnitten nachweisen kann. Zytotoxizität wird vor allem über eine veränderte Zellpermeabilität nachgewiesen, die als Marker für den Vitalitätszustand von Zellen dient. Dazu werden entweder im Zellkulturüberstand Marker analysiert, die normalerweise intrazellulär zu finden sind. Alternativ kann auch die Aufnahmefähigkeit von Farbmakern analysiert werden, die von intakten Zellen nicht aufgenommen werden. Die bekanntesten Beispiele für Farbmakern sind Trypanblau und Propidiumiodid, ein üblicher intrazellulärer Marker ist die Laktatdehydrogenase, die im Überstand enzymatisch nachgewiesen werden kann. Unterschiedliche Testsysteme stehen von verschiedenen kommerziellen Anbietern (z.B. Roche Diagnostics, Invitrogen) zur Verfügung.

### 3. Migrationsassay

**[0192]** Die Fähigkeit von Zellen zur Migration wird in einem spezifischen Migrationstest vorzugsweise mit Hilfe einer Boyden Kammer (Corning Costar) analysiert (Cinamon G., Alon R. J. Immunol. Methods. 2003 Feb; 273(1-2):53-62; Stockton et al. 2001. Mol. Biol. Cell. 12: 1937-56). Dazu werden Zellen auf einem Filter mit spezifischer Porengröße kultiviert. Zellen, die migrieren können, sind in der Lage, durch diesen Filter in ein weiteres darunter liegendes Kulturgefäß zu wandern. Eine anschließende mikroskopische Analyse erlaubt dann die Bestimmung eines möglicherweise veränderten Migrationsverhaltens, dass durch den "gain of function" bzw. "loss of function" des Zielmoleküls induziert wurde.

#### b. Funktionsanalyse in Tiermodellen

**[0193]** Alternativ zu Zellkulturexperimenten bieten sich zur Analyse der Zielgenfunktion aufwendige in vivo Experimente in Tiermodellen an. Diese Modelle haben im Vergleich zu den zellbasierenden Verfahren den Vorteil, dass sie Fehlentwicklungen bzw. Krankheiten nachweisen können, die erst im Kontext des gesamten Organismus nachweisbar sind. Eine Vielzahl von Modellen für humane Erkrankungen sind inzwischen verfügbar (Abate-Shen & Shen. 2002. Trends in Genetics S1-5; Matsusue et. al. 2003. J. Clin. Invest. 111:737-47). Verschiedene Tiermodelle wie zum Beispiel Hefe, Nematoden oder Zebrafische sind inzwischen intensiv charakterisiert worden. Bevorzugte Modelle sind aber im Vergleich zu anderen Spezies mammale Tiermodelle wie zum Beispiel die Maus (*Mus musculus*), weil sie die biologischen Prozesse im humanen Kontext am besten abbilden können. Für Mäuse sind in den letzten Jahren sowohl transgene Verfahren etabliert worden, die neue Gene in das Mausgenom integrieren ("gain of function"; Jegstrup I. et al. 2003. Lab Anim. 2003 Jan.;37(1):1-9). Alternativ werden durch andere methodische Ansätze Gene im Mausgenom ausgeschaltet und so ein Funktionsverlust eines gewünschten Gens induziert (knockout Modelle, "loss of function"; Zambrowicz BP & Sands AT. 2003. Nat. Rev. Drug Discov. 2003 Jan;2(1):38-51; Niwa H. 2001. Cell Struct. Funct. 2001 Jun;26(3):137-48.); technische Details sind vielfältig publiziert.

**[0194]** Nach Generierung der Mausmodelle können Veränderungen, die durch das Transgen bzw. durch den Funktionsverlust eines Gens induziert wurden, im Kontext des Gesamtorganismus analysiert werden (Balling R, 2001. Ann. Rev. Genomics Hum. Genet. 2:463-92). So sind zum Beispiel Verhaltenstests genauso wie biochemische Untersuchungen etablierter Blutparameter möglich. Histologische Analysen, Immunhistochemie oder die Elektronenmikroskopie ermöglichen die Charakterisierung von Veränderungen auf zellulärer Ebene. Das spezifische Expressionsmuster eines Gens kann durch eine in situ Hybridisierung nachgewiesen werden (Peters T. et. al. 2003. Hum. Mol. Genet 12: 2109-20).

#### **Beispiel 1: Identifizierung der SEQ ID NO: 1/2 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target**

**[0195]** Die SEQ ID NO: 1 (Nukleinsäuresequenz) wird von einem neuen Gen auf Chromosom 6 (6q26-27) kodiert und repräsentiert die abgeleitete Proteinsequenz (SEQ ID NO: 2). Ein alternatives offenes Leseraster dieses Genlocus ist SEQ ID NO : 267, die für die abgeleitete Proteinsequenz SEQ ID NO : 268 kodiert. Beide Proteinsequenzen zeigen keine Homologien zu bereits bekannten Proteinen.

**[0196]** Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer spezifischen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 3 und 4) die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht. Das Transkript ließ sich in keiner der analysierten Normalgewebe nachweisen (Abb. 1). Überraschend detektierten wir ganz spezifisch substantielle Mengen dieses Transkripts in fast allen untersuchten Melanomproben, obwohl das Gen in normaler Haut als Ursprungsgewebe nicht exprimiert ist (Abb. 2A). Durch eine konventionelle RT-PCR wurde die Selektivität dieses Markers für Melanome bestätigt. (Abb. 2B). Überraschend amplifizierten wir dabei zwei Fragmente, die genspezifische Varianten (wahrscheinlich SEQ ID NO: 1 und SEQ ID NO: 267) widerspiegeln.

**[0197]** Wir zeigen damit, dass dieses Gen ein absolut spezifischer Marker für Melanomzellen ist und durch sein fehlen in jedem untersuchten Normalgewebe für zielgerichtete Therapie- und Diagnostik Ansätze als Biomarker geeignet ist.

**[0198]** Insbesondere extrazelluläre Anteile von SEQ ID NO: 2 bzw. 268 können erfindungsgemäß als Zielstruktur von monoklonalen Antikörpern genutzt werden. Dies betrifft u.a. folgende Epitope: Aminosäuren 1-50, bezogen auf die SEQ ID NO: 2; Aminosäuren 1-12, bezogen auf die SEQ ID NO: 268, Aminosäuren 70-88 bezogen auf die SEQ ID NO: 2,

Aminosäuren 33-129 bezogen auf die SEQ ID NO: 268, sowie SEQ ID NO: 281.

**[0199]** Erfindungsgemäß sind therapeutisch auch andere zielorientierte Ansätze wie Vakzine und Therapien mit "small compounds" denkbar, die nur dieses Gen als Zielstruktur haben und somit keine gesunden Zellen betreffen. Auch diagnostisch kann dieses Gen aufgrund seiner Selektivität für Tumorzellen genutzt werden.

### Beispiel 2: Identifizierung der SEQ ID NO: 5/6 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target

**[0200]** Die SEQ ID NO: 5 (Nukleinsäuresequenz) wird von einem neuen Gen auf Chromosom 11 (11q12.1) kodiert und repräsentiert die abgeleitete Proteinsequenz (SEQ ID NO 6). Ein alternatives offenes Leseraster dieses Genlokus ist SEQ ID NO: 269, die für die abgeleitete Proteinsequenz SEQ ID NO: 270 kodiert. Beide Proteinsequenzen zeigen keine Homologien zu bereits bekannten Proteinen.

**[0201]** Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer genspezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 7 und 8) die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben (jeweils Pool von Proben) untersucht. Spezifische RNA detektierten wir mit Ausnahme von Testis gar nicht oder aber nur in geringen Mengen in den von uns untersuchten gesunden Geweben (Abb. 3; A: quantitative RT-PCR; B: Gelbild). Der Lokus exprimiert demnach ein keimzellspezifisches Genprodukt mit stringenter Unterdrückung der Expression in normalen somatischen Geweben. Allerdings ist das Gen in vielen Tumorproben aktiviert, spezifische RNA war in substantiellen Mengen nachweisbar (Abb. 3 und 4). Die höchste Prävalenz und Expressionshöhe fanden wir in Nierenzelltumoren. Aber auch in Magen-, Pankreas-, HNO- und Lungentumoren waren spezifische Transkripte nachweisbar. Um die Expression von diesem Genlokus zusätzlich zu belegen, wurde zusätzlich ein Northern Blot durchgeführt. Dazu wurde eine Sonde in einer spezifischen PCR der Primer SEQ ID NO: 7 und 8 unter Einbau von Digoxigenin-dUTP (Roche Diagnostics) nach Angaben des Herstellers hergestellt. Die Sonde wurde anschließend mit 2 µg (Abb. 5a, Spur 1) bzw. 1 µg (Abb. 5a, Spur 2) Gesamt-RNA aus Testisgewebe hybridisiert und das Digoxigenin der Sonde anschließend in einer spezifischen Farbreaktion nachgewiesen. Ein ca. 3,1 kB großes, genspezifisches Fragment konnte in dem Experiment nachgewiesen (Abb. 5a) und bestätigte somit zusätzlich die Expression dieses Lokus.

**[0202]** Der Genlokus ist somit ein typischer Vertreter der Klasse der sog. Cancer/Testis-Antigene, die in Normalgeweben fast ausschließlich in den Keimzellen der Testis exprimiert sind. In Tumoren jedoch werden Cancer/Testis-Antigene häufig eingeschaltet, obwohl sie in den zugrunde liegenden somatischen Normalgewebiszellen nicht exprimiert werden. Mehrere Mitglieder dieser funktionell und strukturell heterogenen Klasse werden aufgrund ihrer attraktiven selektiven Gewebsverteilung bereits für spezifische immuntherapeutischen Ansätze bei Krebserkrankungen in Phase I/II Studien getestet (z.B. Scanlan MJ, Gure AO, Jungbluth AA, Old LJ, Chen YT. 2002. Immunol Rev. 2002 Oct; 188: 22-32).

**[0203]** Zur Herstellung von Antikörpern können u.a. die Peptide SEQ ID NO: 282 und 283 genutzt werden. Insbesondere die extrazellulären Domänen der SEQ ID NO: 6 bzw. SEQ ID NO: 270 können erfindungsgemäß als Zielstruktur von monoklonalen Antikörpern genutzt werden. Die Immunisierung von Tieren mit diesen Peptiden resultierte in der Verfügbarkeit von Antikörpern, mit denen wir die Daten der PCR-Untersuchung auch auf Proteinebene durch immunhistochemische Untersuchungen bestätigen konnten. Immunhistochemische Färbungen von Testis als Positivkontrolle aber auch von Nierentumoren (Abb. 5b) zeigten, dass dieses neu entdeckte Genprodukt tatsächlich zu Protein translatiert wird, dass es nicht in Normalgeweben außer Testis, aber in Tumoren nachweisbar ist, und dass Tumorzellen eines Patienten tatsächlich auf der Oberfläche angefärbt werden. Des weiteren unterstützen diese Daten, dass dieses Genprodukt mit seiner außerordentlichen Tumorzell-Selektivität als Zielstruktur für einen therapeutisch und diagnostisch einsetzbaren Antikörper dienen kann, wie auch dass prinzipiell solche Antikörper gegen dieses Genprodukt generiert werden können.

### Beispiel 3: Identifizierung von LOC203413 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target

**[0204]** Das Gen bzw. Protein des Genlokus LOC203413 (Nukleinsäuresequenz: SEQ ID NO: 9; Aminosäuresequenz: SEQ ID NO 10) ist ein bisher nicht charakterisiertes Gen auf dem X-Chromosom (Xq24). Es hat außer einer Transmembrandomäne keine weiteren funktionellen Motive und keine Homologien zu bereits bekannten Proteinen.

**[0205]** Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer LOC203413-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 11 und 12) die Menge des Transkripts in gesundem Gewebe und in Karzinomproben (Abb. 6a, b, c). LOC203413-spezifische RNA lässt sich mit Ausnahme von Testis in keinem der von uns untersuchten gesunden Geweben nachweisen. LOC203413 ist demnach ein keimzellspezifisches Genprodukt, dessen Transkription in normalen somatischen Geweben stringent unterdrückt wird. Wie Abb. 6a, b, c zeigen, waren LOC203413-spezifische Transkripte in Tumoren bestimmter Organe, insbesondere in Magen-, Pankreas-, Ösophagus-, Mamma-, Ovarial- und Prostatakarzinomen, nachweisbar, obwohl sie in entsprechenden Normalgeweben nicht detektierbar sind.. Die Häufigkeit von Patienten, die diesen Marker tragen, liegt je nach Tumortyp zwischen 40-70%.

**[0206]** LOC203413 ist somit ein typischer Vertreter der Klasse der sog. Cancer/Testis-Antigene, die in Normalgeweben ausschließlich in den Keimzellen der Testis exprimiert sind. In Tumoren jedoch werden Cancer/Testis-Antigene häufig

eingeschaltet, obwohl sie in den zugrunde liegenden somatischen Normalgewebszellen nicht exprimiert werden. Mehrere Mitglieder dieser funktionell und strukturell heterogenen Klasse werden aufgrund ihrer attraktiven selektiven Gewebsverteilung bereits für spezifische immuntherapeutischen Ansätze bei Krebserkrankungen in Phase I/II Studien getestet (z.B. Scanlan MJ, Gure AO, Jungbluth AA, Old LJ, Chen YT. 2002. Immunol Rev. 2002 Oct; 188: 22-32).

5 **[0207]** Insbesondere die extrazelluläre Domäne von LOC203413 kann erfindungsgemäß als Zielstruktur von monoklonalen Antikörpern genutzt werden. So sind die Aminosäuren 22-113 (SEQ ID NO: 284) als Epitope interessant. In der Sequenz sind bezogen auf die SEQ ID NO: 10 an den Aminosäureposition 34 und 83 konservierte N-Glykosylierungsmotive lokalisiert, die sich unter Umständen besonders für die Herstellung von tumorspezifischen Antikörpern eignen. Zur Herstellung von LOC203413-spezifischen Antikörpern wurden die unter SEQ ID NO: 285 und 286 aufgeführten Peptide verwendet.

10 **[0208]** Wir konnten nachweisen, dass solche Antikörper spezifisch Zellen, die mit dem genannten Genprodukt transfiziert sind und es exprimieren, anfärben kann (Abb. 7). Dies unterstützt, dass dieses Genprodukt in Tumorzellen nachgewiesen werden kann und sich als Zielstruktur für einen therapeutisch und diagnostisch einsetzbaren Antikörper eignet, wie auch dass prinzipiell solche Antikörper gegen dieses Genprodukt generiert werden können. Erfindungsgemäß sind therapeutisch auch andere zielorientierte Ansätze wie Vakzine und Therapien mit "small compounds" denkbar, die nur dieses Gen als Zielstruktur haben und somit keine gesunden Zellen betreffen. Auch diagnostisch kann dieses Gen aufgrund seiner Selektivität für Tumorzellen genutzt werden.

#### 20 **Beispiel 4: Identifizierung von LOC90625 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target**

**[0209]** Das Gen LOC90625 (Nukleinsäuresequenz: SEQ ID NO: 13) ist ein bisher nicht charakterisiertes Gen auf Chromosom 21 (21 q22.3). Es kodiert für ein Protein (Aminosäuresequenz: SEQ ID NO: 14) mit einer Transmembrandomäne aber ansonsten keinerlei Homologien zu bereits bekannten Proteinen.

25 **[0210]** Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer LOC90625-spezifischen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 15 und 16) die Menge an genspezifischen Transkripten in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht (Abb. 8a, b, c). LOC90625 ist in gesundem Gewebe sehr selektiv exprimiert, spezifische Transkripte sind vor allem in dem Testis nachweisbar. Gering oder gar nicht nachweisbar war die LOC90625-spezifische Expression in allen anderen analysierten gesunden Geweben (Abb. 8a, b). Überraschenderweise detektierten wir LOC90625-spezifische Überexpression in verschiedenen Tumortypen. Insbesondere in Prostata-, Ösophagus-, Kopf/Hals- Pankreaskarzinomen und Leukämien war LOC90625 im Vergleich zu den jeweiligen gesunden Gewebeproben stark überexprimiert (Abb. 8a, b, c).

30 **[0211]** LOC90625 ist ein selektiv exprimiertes Antigen, das offensichtlich in proliferierenden Geweben verstärkt exprimiert wird. Diese selektive Überexpression in Tumoren ist diagnostisch und therapeutisch nutzbar.

**[0212]** Insbesondere die extrazelluläre Domäne von LOC90625 kann erfindungsgemäß als Zielstruktur von monoklonalen Antikörpern genutzt werden. Dies können z.B. 1-19 (SEQ ID NO: 287) oder aber die Aminosäuren 40-160 (SEQ ID NO: 288) sein. Zur Herstellung von LOC203413-spezifischen Antikörpern wurden die Peptide gemäß SEQ ID NO: 289 und 290 verwendet.

35 **[0213]** Wir konnten nachweisen, dass ein solcher Antikörper spezifisch Zellen, die mit dem genannten Genprodukt transfiziert sind und es exprimieren, anfärben kann (Abb. 9a). Auch weist dieser Antikörper im Western Blot eindeutig ein Protein in der richtigen Größe nach (Abb. 9b). Immunhistochemische Färbungen von Testis als Positivkontrolle aber auch von Prostatatumoren (Abb. 9c) zeigten, dass dieses neu entdeckte Genprodukt tatsächlich zu Protein translatiert wird, dass es nicht in Normalgeweben außer Testis, aber in Tumoren nachweisbar ist, und dass Tumorzellen eines Patienten tatsächlich auf der Oberfläche angefärbt werden. Des weiteren unterstützen diese Daten, dass dieses Genprodukt mit seiner außerordentlichen Tumorzell-Selektivität als Zielstruktur für einen therapeutisch und diagnostisch einsetzbaren Antikörper dienen kann, wie auch dass prinzipiell solche Antikörper gegen dieses Genprodukt generiert werden können.

40 **[0214]** Erfindungsgemäß sind therapeutisch auch andere zielorientierte Ansätze wie Vakzine und Therapien mit "small compounds" denkbar, die nur dieses Gen als Zielstruktur haben und somit keine gesunden Zellen betreffen. Auch diagnostisch kann dieses Gen aufgrund seiner Selektivität für Tumorzellen genutzt werden.

#### 50 **Beispiel 5: Identifizierung des Proteins FAM26A als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target**

**[0215]** Das Gen FAM26A (SEQ ID NOs: 17, 313; NM\_182494), das auf Chromosom 10 (10q24) lokalisiert ist, kodiert das Genprodukt der SEQ ID NOs: 18, 314 (NP\_872300). FAM26A besitzt mehrere Transmembrandomänen. An Aminosäureposition 142 ist ein Motiv für eine N-Glykosylierung lokalisiert.

55 **[0216]** Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer FAM26A-spezifischen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 19 und 20) die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Geweben und in Tumorproben untersucht (Abb. 10). Überraschend konnten wir die Überexpression von FAM26A in verschiedenen Tumoren nachweisen. Insbesondere in Ovarial-, Magen-, Ösophagus-, Pankreas- und Lebertumoren war FAM26A im Vergleich zum dazugehörigen ge-

sunden Gewebe deutlich stärker exprimiert. Die selektiv hohe Expression von FAM26A in verschiedenen Tumorgeweben kann erfindungsgemäß für molekulare diagnostische Verfahren wie z.B. RT-PCR zum Nachweis von Tumorzellen in Gewebebiopsien genutzt werden.

[0217] FAM26A-spezifische Antikörper wurden durch Immunisierung von Tieren hergestellt, unter anderem unter Verwendung der unter SEQ ID NO 291 und 292 aufgeführten Peptide. Die Spezifität der Antikörper wurde durch Western Blot-Analyse in COS-Zellen, die mit einem für ein FAM26-Fragment kodierenden Plasmidkonstrukt transfiziert worden waren, nachgewiesen (Abb. 11). In der Western Blot-Analyse war auch eine klare Überexpression in verschiedenen Zervix-, Ovarial- und Pankreastumorbiopsien verschiedener Patienten (Abb. 12), wie auch in den RT-PCR-positiven Zelllinien SW480, EFO 27 und SNU 16 (Abb. 13) nachweisbar. Dabei fanden wir neben einer erwarteten ca. 40 kDa großen Proteinbande auch eine ca. 50 kDa große spezifische Bande, die ein posttranslational modifiziertes Protein darstellt.

[0218] Das endogene FAM26A-Protein konnte in SW480-Zellen mittels Immunfluoreszenz unter Verwendung eines SEQ ID NO: 291-spezifischen Antikörpers nachgewiesen werden. Die Analyse zeigt eine Lokalisation in der Plasmamembran (Abb. 14). Durch immunhistochemische Färbungen mit dem Antikörper wiesen wir das Genprodukt auch in Patientenmaterial nach (Abb. 15: A Pankreastumor, B Testis). Immunhistochemische Färbungen von Testis als Positivkontrolle aber auch von Pankreastumoren zeigten, dass dieses neu entdeckte Genprodukt tatsächlich zu Protein translatiert wird, dass es nicht in Normalgeweben außer Testis, aber in Tumoren nachweisbar ist, und dass Tumorzellen eines Patienten tatsächlich auf der Oberfläche angefärbt werden. Des weiteren unterstützen diese Daten, dass dieses Genprodukt mit seiner außerordentlichen Tumorzell-Selektivität als Zielstruktur für einen therapeutisch und diagnostisch einsetzbaren Antikörper dienen kann, wie auch dass prinzipiell solche Antikörper gegen dieses Genprodukt generiert werden können. Insbesondere die extrazellulären Domänen von FAM26A können erfindungsgemäß als Zielstrukturen von monoklonalen Antikörpern genutzt werden. Dies sind bezogen auf die SEQ ID NO: 18 die Aminosäuren 38-48 (SEQ ID NO: 293) sowie die Aminosäuren 129-181 (SEQ ID NO: 294). Alternativ könnten auch die C-terminalen Aminosäuren 199-344 (SEQ ID NO: 295) von SEQ ID NO: 18 oder die C-terminalen Aminosäuren 199-350 von SEQ ID NO: 314 bevorzugte Epitope für die Herstellung von Antikörpern für diagnostische oder therapeutische Zwecke sein. Zusätzlich kann das N-Glykosylierungsmotiv an Position 142 ein interessanter Angriffspunkt für therapeutische Antikörper sein.

[0219] Erfindungsgemäß sind auch therapeutisch auch andere zielorientierte Ansätze wie Vakzine und Therapien mit "small compounds" denkbar, die nur dieses Gen als Zielstruktur haben und somit keine gesunden Zellen betreffen. Auch diagnostisch kann dieses Gen aufgrund seiner Selektivität für Tumorzellen genutzt werden.

#### Beispiel 6: Identifizierung von SEMA5B als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target

[0220] Das Gen Semaphorin 5B (SEMA5B; SEQ ID NO: 21), dass das Protein der SEQ ID NO: 22 kodiert, ist auf Chromosom 3 (3q21.1) lokalisiert. SEMA5B ist ein Typ-I-Transmembranprotein und gehört zur Familie der Semaphorine.

[0221] Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer SEMA5B-spezifischen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 23 und 24) die Menge an genspezifischen Transkripten in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht (Abb. 16). Gering oder gar nicht nachweisbar war die SEMA5B-spezifische Expression in allen analysierten gesunden Geweben (Abb. 16). Überraschend fanden wir dagegen in einigen Tumortypen, insbesondere in Nierenkarzinomen und Brusttumoren, im Vergleich zu ihren gesunden Geweben eine SEMA5B-spezifische Überexpression. (Abb. 17A, B).

Die selektive Überexpression in Tumoren ist therapeutisch nutzbar.

[0222] Insbesondere die extrazelluläre Domäne von SEMA5B (Aminosäuren 20-1035; SEQ ID NO: 296) kann erfindungsgemäß als Zielstruktur von Antikörpern genutzt werden. SEMA5B ist ein Typ-I-Transmembrandomänenprotein (TM-Aminosäuren 1035-1057), dessen C-Terminus im Inneren der Zelle lokalisiert ist (Aminosäuren: 1058-1151). Zur Herstellung SEMA5B-spezifischer Antikörper wurden die Peptide gemäß SEQ ID NO: 297 und 298 verwendet.

#### Beispiel 7: Identifizierung von GJB5 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target

[0223] Das Protein GBJ5 (Nukleinsäuresequenz: SEQ ID NO: 25; Aminosäuresequenz: SEQ ID NO: 26) ist ein Mitglied der Connexin-Familie. Das Gen besteht aus zwei Exons und liegt auf Chromosom 1 (1p35.1). Die abgeleitete Aminosäuresequenz kodiert für ein Protein mit 273 Aminosäuren. Connexine haben eine wichtige Funktion bei Zell-Zell-Kontakten über sogenannte "Gap Junctions", die dem Austausch von kleinen cytoplasmatischen Molekülen, Ionen und Sekundärtransmittern dienen und somit die Kommunikation zwischen individuellen Zellen ermöglichen. Gap Junctions bestehen aus mehreren Connexinuntereinheiten, die einen Membrankanal ausbilden. Bisher wurden 11 verschiedene Mitglieder der Connexine beschrieben, die alle in einem Genkluster auf Chromosom 1 lokalisiert sind (Richard, G.; Nature Genet. 20: 366-369, 1998). GBJ5 hat vier Transmembrandomänen, der N- und C-Terminus des Proteins sind im Innern der Zelle lokalisiert.

[0224] Erfindungsgemäß wurde nach Etablierung einer GBJ5-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 27,28) die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht (Pool von Proben, die Anzahl ist in der Abb. angegeben). Unsere Untersuchungen zeigen eine differentielle Verteilung der Expression in Normalgeweben. GBJ5-Transkripte fanden wir fast ausschließlich im Ösophagus und in der Haut exprimiert, in allen anderen analysierten Geweben, ist eine Transkription sehr schwach oder nicht nachweisbar (Abb. 18a). Überraschenderweise stellten wir fest, dass verschiedene Tumorgewebe (hierzu zählen Ösophagus-, Kolon-, Magen-, Lunge-, Zervix-, Kopf/Hals- und Pankreaskarzinomen) im Vergleich zu den jeweiligen Normalgeweben eine starke Überexpression dieses Genproduktes aufweisen (Abb. 18a, b, c, d).

[0225] Insbesondere die extrazellulären Domänen von GBJ5 können erfindungsgemäß als Zielstruktur von therapeutischen Antikörpern genutzt werden. Bezogen auf die SEQ ID NO: 26 sind die Aminosäuren 41-75 (SEQ ID NO: 299) sowie der Bereich zwischen den Aminosäuren 150 und 187 (SEQ ID NO: 300) extrazellulär lokalisiert. Zur Herstellung von GBJ5-spezifischen Antikörpern wurden die Peptide mit der SEQ ID NO: 301 und 302 verwendet und führten zur erfolgreichen Herstellung von spezifischen Antikörpern, die lediglich das entsprechende Molekül im Western Blot erkennen (Abb. 19).

### Beispiel 8: Identifizierung von KLK5 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target

[0226] Das Gen KLK5 (SEQ ID NO: 29) und sein Translationsprodukt (SEQ ID NO: 30) ist ein Mitglied der Kallikrein Familie, einer Gruppe von Serinproteasen mit unterschiedlichsten physiologischen Funktionen. Das Gen liegt auf Chromosom 19 (19q13.3-13.4) und kodiert für eine Serinprotease. KLK5 wird als Proform synthetisiert und im Stratum Corneum durch Proteolyse aktiviert. (Brattsand, M et al; J. Biol. Chem. 274: 1999). Die aktive Protease (Aminosäuren 67-293) wird sekretiert und ist im Prozess der Hautabschilferung beteiligt. Das Propeptid (Aminosäuren 30-67) verbleibt über die Transmembrandomäne (Aminosäuren 1-29) an der Zelloberfläche gebunden (Ekholm, E et al; Jour Investigative Dermatol, 114; 2000).

[0227] Erfindungsgemäß wurde nach Etablierung einer KLK5-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 31, 32) die selektive Verteilung von KLK5-spezifischen Transkripten in Karzinomproben im Vergleich zu gesundem Gewebe untersucht (Abb. 20). In den meisten Normalgeweben ist KLK5 sehr gering bis gar nicht exprimiert, eine moderate Expression von KLK5 fanden wir lediglich in Testis, Ösophagus, Haut und Prostata. Eine signifikante Überexpression von KLK5 zu den entsprechenden normalen Herkunftsgeweben detektierten wir in Tumoren, nämlich Ösophaguskarzinomen, Zervix-, sowie in HNO-Tumoren (Abb. 20). Eine deutliche schwächere, aber nachweisbare KLK5-spezifische Expression konnte zudem in einigen Tumoren anderer Gewebe nachgewiesen werden (z.B. in Magen- und Pankreaskarzinomen).

[0228] Insbesondere die extrazelluläre Domäne von KLK5 kann erfindungsgemäß als Zielstruktur von therapeutischen Antikörpern genutzt werden (SEQ ID NO: 303). Ein Teil dieser Domäne wird nach Verschiebung des Proteins an die Zelloberfläche abgespalten und sezerniert. Dieser Teil des Proteins ist als Epitop für therapeutische Antikörper weniger geeignet als vorzugsweise der Bereich des Propeptids (Aminosäure 30 bis 67), der nach Prozessierung des zu sekretierenden Anteils an die Zellmembran verankert verbleibt. Zur Herstellung von KLK5-spezifischen Antikörpern wurden das Peptid gemäß SEQ ID NO: 304 verwendet. Im Western Blot ist die Spezifität dieses Peptides für die Sequenz des Genproduktes KLK5 gezeigt (Abb. 21 a). Dieser Antikörper färbt auch in der Immunhistochemie Tumoren. Dies wird beispielhaft für Brusttumoren gezeigt, in denen dieses Protein stark angereichert ist, während in normalem Brustdrüsen-gewebe kein Protein nachweisbar ist (Abb. 21b).

[0229] Diese Daten unterstützen, dass dieses Genprodukt tatsächlich zu Protein translatiert wird, dass es nicht in Normalgeweben außer Testis, aber in Tumoren nachweisbar ist, und dass Tumorzellen eines Patienten tatsächlich auf der Oberfläche angefärbt werden. Des weiteren unterstützen diese Daten, dass dieses Genprodukt mit seiner außerordentlichen Tumorzell-Selektivität als Zielstruktur für einen therapeutisch und diagnostisch einsetzbaren Antikörper dienen kann, wie auch dass prinzipiell solche Antikörper gegen dieses Genprodukt generiert werden können.

### Beispiel 9: Identifizierung von LOC352765 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target

[0230] Der Genlokus LOC352765 ist auf Chromosom 9 (9q34.12) lokalisiert, sein Gen (SEQ ID NO: 33) kodiert ein das Genprodukt der SEQ ID NO: 34. Das LOC352765-Protein besitzt eine Transmembrandomäne am N-Terminus. Das hypothetische Protein zeigt keine Homologien zu bereits bekannten Proteinen.

[0231] Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer LOC352765-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 35 und 36) die Menge an genspezifischen Transkripten in gesundem Gewebe und in Karzinomproben (Pool von Proben) untersucht (Abb. 22). LOC352765 ist in gesundem Gewebe sehr selektiv exprimiert, spezifische Transkripte fanden wir lediglich in der Testis, der Haut und der Blase nachweisbar. Dagegen konnte in einigen Tumortypen eine LOC352765-spezifische Überexpression nachgewiesen werden. Insbesondere in Brusttumoren lag die Expression über der des am stärksten exprimierenden Normalgewebes (Abb. 22, 23). Auch in Kolon- und Ovarialkarzinomen und

in HNO-Tumoren fanden wir LOC352765 deutlich überexprimiert.

[0232] LOC352765 ist aufgrund seiner selektiven Überexpression in Tumoren therapeutisch nutzbar. Insbesondere die extrazelluläre Domäne von LOC352765 (Aminosäuren 44-211, SEQ ID NO: 34) kann erfindungsgemäß als Zielstruktur von Antikörpern und anderen zielgerichteten Therapieformen genutzt werden. Zur Herstellung von spezifischen Antikörpern wurde die Peptide gemäß SEQ ID NO: 305 und 306 verwendet.

#### Beispiel 10: Identifizierung von SVCT1 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target

[0233] Das Gen SVCT1 (SEQ ID NO: 37) ist auf Chromosom 7 (7q33) lokalisiert und kodiert für das Genprodukt der SEQ ID NO 38. Das SVCT1 Protein hat vier Transmembrandomänen und zeigt keine Homologien zu bereits bekannten Proteinen.

[0234] Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer SVCT1-spezifischen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 39 und 40) die Menge an genspezifischen Transkripten in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht (Abb. 24). SVCT1 ist in keinem gesunden Gewebe exprimiert (Abb. 24 A). Überraschend konnte dagegen in einigen Tumortypen eine SVCT1-spezifische Überexpression nachgewiesen werden. Insbesondere in Nieren-, Zervix und in HNO-Tumoren ist SVCT1 stark überexprimiert (Abb. 24 B, 25 A, B).

[0235] SVCT1 ist aufgrund seiner selektiven Überexpression in Tumoren therapeutisch nutzbar. Insbesondere die extrazellulären Domänen von SVCT1 können erfindungsgemäß als Zielstruktur von Antikörpern oder anderen zielgerichteten Therapieformen genutzt werden. Zur Herstellung spezifischer Antikörper wurden die Peptide der SEQ ID NO: 307 und 308 verwendet.

#### Beispiel 11: Identifizierung von LOC199953 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target

[0236] Das Gen bzw. Protein des Genlokus LOC199953 (Nukleinsäuresequenz: SEQ ID NO: 41; Aminosäuresequenz: SEQ ID NO: 42) ist auf Chromosom 1 (1q36.22) lokalisiert. Das Protein besitzt mehrere Transmembrandomänen. Alternative offene Leserahmen dieses Genlokus stellen die SEQ ID NO: 271 mit ihrem Genprodukt SEQ ID NO: 272 und die SEQ ID NO: 273 mit dem dazugehörigen Genprodukt SEQ ID NO: 274 dar. Darüber hinaus zeigt das hypothetische Protein keine weiteren Homologien zu bereits bekannten Proteindomänen.

[0237] Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer LOC199953-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 43 und 44) die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht. LOC 199953 ist in gesunden Geweben selektiv exprimiert und in einigen Tumoren überexprimiert. Insbesondere konnte in HNO- und Nierenkarzinomen (Abb. 26) in ca. 50% der Tumorproben eine Überexpression im Vergleich zu Normalgeweben identifiziert werden.

[0238] Die extrazellulären Domänen von LOC199953 können erfindungsgemäß als Zielstruktur von Antikörpern genutzt werden.

#### Beispiel 12: Identifizierung von TMEM31 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target

[0239] Das Gen TMEM31 (SEQ ID NO: 45) des Genlokus LOC203562 ist auf Chromosom X (Xq22.2) lokalisiert. Das Gen kodiert für das Protein der SEQ ID NO: 46. Das Protein hat zwei Transmembrandomänen und zeigt sonst keine Homologien zu bereits bekannten Proteinen.

[0240] Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer TMEM31-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 47 und 48) die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht. TMEM31 ist in gesunden Geweben sehr selektiv vor allem auf Testis beschränkt (Abb. 27). Überraschenderweise finden wir auch Expression in einigen Tumortypen (dies sind insbesondere Nieren-, Kolon-, Magen-, Brust-, Leber-, Lungen- und HNO-Karzinome), während in den korrespondierenden Normalgeweben keine Expression feststellbar war. (Abb. 27, 28 A, B).

[0241] TMEM31 ist somit ein typischer Vertreter der Klasse der sog. Cancer/Testis-Antigene, die in Normalgeweben ausschließlich in den Keimzellen der Testis exprimiert sind. In Tumoren jedoch werden Cancer/Testis-Antigene häufig eingeschaltet, obwohl sie in den zugrunde liegenden somatischen Normalgewebiszellen nicht exprimiert werden. Mehrere Mitglieder dieser funktionell und strukturell heterogenen Klasse werden aufgrund ihrer attraktiven selektiven Gewebsverteilung bereits für spezifische immuntherapeutischen Ansätze bei Krebserkrankungen in Phase I/II Studien getestet (z.B. Scanlan MJ, Gure AO, Jungbluth AA, Old LJ, Chen YT. 2002. Immunol Rev. 2002 Oct; 188: 22-32).

[0242] Die extrazellulären Domänen von TMEM31 können erfindungsgemäß als Zielstruktur von Antikörpern genutzt werden.

**Beispiel 13: Identifizierung von FLJ25132 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target**

**[0243]** Das Gen/Protein FLJ25132 (Nukleinsäuresequenz: SEQ ID NO: 49; Aminosäuresequenz: SEQ ID NO: 50) ist auf Chromosom 17 (17q25.3) lokalisiert. FLJ25132 besitzt eine Transmembrandomäne, sonst zeigen sich keine Homologien zu bereits bekannten Proteinen.

**[0244]** Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer FLJ25132-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 51 und 52) die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht. FLJ25132 ist in den von uns untersuchten Karzinomproben im Vergleich zum gesunden Gewebe teilweise überexprimiert (Abb. 29). Insbesondere in Ovarial- und in Prostatakarzinomen konnte eine deutliche Überexpression von FLJ25132 nachgewiesen werden.

**[0245]** Die extrazellulären Domänen von FLJ25132 können erfindungsgemäß als Zielstruktur von Antikörpern genutzt werden.

**Beispiel 14: Identifizierung von LOC143724, LOC284263, LOC283435 und LOC349260 als diagnostische und therapeutische Krebs-Targets**

**[0246]** Die Genloci (mit den entsprechend kodierten Genen und Genprodukten) LOC143724, LOC284263, LOC283435 und LOC349260 sind aufgrund ihres ähnlichen Profils zusammengefasst.

**[0247]** Das im Genlokus LOC143724 enthaltene Gen mit der SEQ ID NO: 53 auf Chromosom 11 (11q13.1) kodiert als Genprodukt die SEQ ID NO: 54. Ein alternatives offenes Leseraster dieses Genlokus ist durch die SEQ ID NO: 275 mit ihrem Genprodukt SEQ ID NO: 276 repräsentiert und stellt entweder ein eigenständiges Transkript oder eine Spleißvariante von SEQ ID NO: 53 dar. Für die genspezifische Amplifikation des Gens wurden die Primer gemäß SEQ ID NO: 55 und 56 verwendet.

**[0248]** Das im Genlokus LOC284263 enthaltene Gen mit der SEQ ID NO: 89 auf Chromosom 18 (18q21.1) kodiert das Genprodukt mit der SEQ ID NO: 90. Für die genspezifische Amplifikation des Gens wurden die Primer gemäß SEQ ID NO: 91 und 92 verwendet.

**[0249]** Das im Genlokus LOC283435 enthaltene Gen mit der SEQ ID NO: 117 auf Chromosom 12 (12q24.32) kodiert das Genprodukt mit der SEQ ID NO: 118. Für die genspezifische Amplifikation des Gens wurden die Primer gemäß SEQ ID NO: 119 und 120 verwendet. Das im Genlokus LOC349260 enthaltene Gen mit der SEQ ID NO: 121 auf Chromosom 9 (9q11.2) kodiert das Genprodukt mit der SEQ ID NO: 122. Für die genspezifische Amplifikation des Gens wurden die Primer gemäß SEQ ID NO: 123 und 124 verwendet. Alle Proteine besitzen Transmembrandomänen und zeigen zusätzlich keine Homologien zu bereits bekannten Proteinen.

**[0250]** Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung von spezifischen quantitativen RT-PCR Analysen die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht. Alle vier Gene lassen sich mit Ausnahme von Testis in keinem der von uns untersuchten gesunden Gewebe nachweisen. Die Gene sind demnach mit hoher Wahrscheinlichkeit keimzellspezifisch. Überraschenderweise findet man aber signifikante Expression in verschiedenen Tumorproben.

**[0251]** Die vier Gene sind somit typische Vertreter der Klasse der sog. Cancer/Testis-Antigene, die in Normalgeweben ausschließlich in den Keimzellen der Testis exprimiert sind. In Tumoren jedoch werden Cancer/Testis-Antigene häufig eingeschaltet, obwohl sie in den zugrunde liegenden somatischen Normalgewebiszellen nicht exprimiert werden. Mehrere Mitglieder dieser funktionell und strukturell heterogenen Klasse werden aufgrund ihrer attraktiven selektiven Gewebsverteilung bereits für spezifische immuntherapeutischen Ansätze bei Krebserkrankungen in Phase I/II Studien getestet (z.B. Scanlan MJ, Gure AO, Jungbluth AA, Old LJ, Chen YT. 2002. Immunol Rev. 2002 Oct; 188: 22-32).

**[0252]** Die extrazellulären Domänen der vier Gene können erfindungsgemäß als Zielstruktur von Antikörpern genutzt werden.

**Beispiel 15: Identifizierung der SEQ ID NO: 57 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target**

**[0253]** Die Sequenz gemäß SEQ ID NO: 57 ist von einem Gen auf Chromosom 1 (1p21.3) abgeleitet und kodiert die Proteinsequenz gemäß SEQ ID NO: 58. Ein alternatives Transkript des Genlokus ist durch die Sequenz gemäß SEQ ID NO: 277 mit seinem Genprodukt SEQ ID NO: 278 repräsentiert. Das Transmembranprotein zeigt keine Homologien zu bereits bekannten Proteinen.

**[0254]** Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 59 und 60) die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht. Die SEQ ID NO: 57 ist in den von uns untersuchten gesunden Geweben selektiv exprimiert (Abb. 30). Spezifische Transkripte waren in fast allen analysierten Tumortypen nachweisbar und insbesondere in Leber-, HNO- und Nierentumoren überexprimiert. Dies konnte bei der Analyse einzelner Tumorproben im Vergleich zu gesunden Gewebeproben bestätigt werden (Abb. 31A-D).

[0255] Die extrazellulären Domänen der SEQ ID NO: 58 können erfindungsgemäß als Zielstruktur von Antikörpern genutzt werden, insbesondere die Aminosäuren 20-38 und 90-133 sind extrazellulär lokalisiert.

**Beispiel 16: Identifizierung von LOC119395 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target**

[0256] Das im Genlokus LOC119395 auf Chromosom 17 (17q25.3) enthaltene Gen mit der SEQ ID NO: 61 kodiert ein Genprodukt mit der SEQ ID NO: 62. Das Transmembranprotein zeigt keine Homologien zu bereits bekannten Proteinen.

[0257] Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer LOC119395-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 63 und 64) die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht (Abb. 32). LOC119395 ist in den von uns untersuchten gesunden Geweben sehr selektiv exprimiert und nur in wenigen Geweben nachweisbar (Abb. 32). Dagegen waren LOC119395 spezifische Transkripte in fast allen analysierten Tumortypen nachweisbar. Insbesondere in Magen-, Ovarial- und Prostatakarzinomen war eine zum Teil deutliche tumorselektive Überexpression von LOC 119395 zu beobachten. Dies konnte bei der Analyse einzelner Tumorproben im Vergleich zu gesunden Gewebeproben bestätigt werden (Abb. 33 A-C). Im Vergleich zum jeweiligen gesunden Gewebe war eine Überexpression von LOC119395 war in Mammakarzinomen und in Ösophagustumoren nachweisen. Eine tumorselektive Expression konnte in Kolon- und in Magenkarzinomen identifiziert werden (Abb. 33 C).

[0258] Die extrazelluläre Domäne von LOC119395 (Aminosäuren 44-129) kann erfindungsgemäß als Zielstruktur von Antikörpern genutzt werden.

**Beispiel 17: Identifizierung von LOC121838 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target**

[0259] Das im Genlokus LOC121838 auf Chromosom 13 (13q14.11) lokalisierte Gen mit dem Transkript der SEQ-ID NO: 65 kodiert das Protein mit der SEQ ID NO: 66. Das Transmembranprotein zeigt keine Homologien zu bereits bekannten Proteinen.

[0260] Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer LOC121838-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 67 und 68) die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht (Abb. 34A). LOC121838 ist in den von uns untersuchten gesunden Geweben sehr selektiv exprimiert und nur in wenigen Geweben nachweisbar (Abb. 34A und B). Dagegen waren LOC121838 spezifische Transkripte in vielen analysierten Tumortypen nachweisbar. Insbesondere in Ovarial- und Ösophaguskarzinomen fanden wir eine deutliche tumorselektive Überexpression von LOC121838.

[0261] Die extrazellulären Domänen von LOC121838 können erfindungsgemäß als Zielstruktur von Antikörpern genutzt werden.

**Beispiel 18: Identifizierung von LOC221103 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target**

[0262] Das im Genlokus LOC221103 auf Chromosom 11 (11q12.3) lokalisierte Gen mit dem Transkript der SEQ ID NO: 69 kodiert das Protein mit der SEQ ID NO: 70. Das Transmembranprotein zeigt keine Homologien zu bereits bekannten Proteinen.

[0263] Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer LOC221103-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 71 und 72) die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht. LOC221103 ist in den von uns untersuchten gesunden Geweben lediglich in der Leber exprimiert und ansonsten nicht nachweisbar (Abb. 35). Überraschenderweise sind LOC221103-spezifische Transkripte in Leberkarzinomen überexprimiert. (Abb. 36).

[0264] Die extrazellulären Domänen von LOC221103 können erfindungsgemäß als Zielstruktur von Antikörpern genutzt werden.

**Beispiel 19: Identifizierung von LOC338579 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target**

[0265] Das im Genlokus LOC338579 auf Chromosom 10 (10q11.21) lokalisierte Gen mit dem Transkript der SEQ ID NO: 73 kodiert das Protein mit der SEQ ID NO: 74. Das Transmembranprotein zeigt keine Homologien zu bereits bekannten Proteinen.

[0266] Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer LOC338579-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 75 und 76) die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht. Expression fanden wir in gesunden Geweben ausschließlich in Testis und schwächer in der Leber und im Thymus. Überraschenderweise fanden wir eine Überexpression von LOC338579 in Kolon- und Leberkarzinomen im Vergleich zum gesunden Gewebe (Abb. 37).

[0267] Die extrazellulären Domänen von LOC338579 können erfindungsgemäß als Zielstruktur von Antikörpern ge-

nutzt werden.

#### Beispiel 20: Identifizierung von LOC90342 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target

5 **[0268]** Das im Genlokus LOC90342 auf Chromosom 2 (2q11.2) lokalisierte Gen mit dem Transkript der SEQ ID NO: 77 kodiert das Protein mit der SEQ ID NO: 78. Das Transmembranprotein enthält ein in Proteinkinase C und verschiedenen Phospholipasen konserviertes calciumbindendes Motiv (CaIb).

10 **[0269]** Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer LOC90342-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 79 und 80) die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht (Abb. 38). LOC90342 fanden wir nur in einer kleinen Anzahl gesunder Geweben, von denen die meisten wenig toxizitätsrelevant sind (Abb. 38). Dagegen fanden wir LOC90342 spezifische Transkripte in einer Vielzahl der analysierten Tumortypen. Insbesondere in Magen-, Leber-, Pankreas-, Prostata-, Ovarial- und Lungenkarzinomen war eine zum Teil deutlich tumorselektive Überexpression von LOC90342 zu beobachten.

15 **[0270]** Das Membranprotein besitzt eine einzige Transmembrandomäne (Aminosäuren 707-726). Die extrazelluläre Domäne von LOC90342 kann erfindungsgemäß als Zielstruktur von therapeutischen Antikörpern genutzt werden.

#### Beispiel 21: Identifizierung von LRFN1 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target

20 **[0271]** LRFN1 (SEQ ID NO: 81) ist ein Gen, das auf Chromosom 19 (19q13.2) lokalisiert ist. Das Gen kodiert für das Protein der SEQ ID NO: 82 Das Protein enthält eine Transmembrandomäne und zeigt Homologien zur Myb-DNA-Bindungsdomäne und zu einer Immunglobulindomäne vom C2-Typ.

25 **[0272]** Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer LRFN1-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 83 und 84) die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht. LRFN1 ist in den meisten untersuchten Normalgeweben bis auf aktivierte PBMC und Hirn sehr schwach exprimiert.

**[0273]** (Abb. 39). Dagegen fanden wir LRFN1 spezifische Transkripte in einigen der analysierten Tumortypen verstärkt nachweisbar. Insbesondere in Magen-, Pankreas-, Ösophagus- und Brustkarzinomen fanden wir eine deutliche tumorselektive Überexpression von LRFN1 im Vergleich zu den dazugehörigen Normalgeweben.

30 **[0274]** Das Protein enthält eine Transmembrandomäne (Aminosäuren 448-470). Die extrazellulären Domänen von LRFN1 können erfindungsgemäß als Zielstruktur von therapeutischen Antikörpern genutzt werden.

#### Beispiel 22: Identifizierung von LOC285916 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target

35 **[0275]** Das im Genlokus LOC285916 auf Chromosom 7 (7p22.3) lokalisierte Gen mit dem Transkript der SEQ ID NO: 85 kodiert das Protein mit der SEQ ID NO: 86. Das Transmembranprotein zeigt keine Homologien zu bereits bekannten Proteinen.

40 **[0276]** Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer LOC285916-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 87 und 88) die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht. LOC285916 ist in den von uns untersuchten gesunden Geweben selektiv in Testis exprimiert, in allen anderen untersuchten Geweben konnten wir das Gen nicht oder nur gering nachweisen (Abb. 40A). Überraschenderweise fanden wir LOC285916-spezifische Transkripte in allen getesteten Tumortypen. Insbesondere in Brust-, Ösophagus-, Nieren-, HNO- und Lungenkarzinomen war eine deutliche tumorspezifische Überexpression nachweisbar (Abb. 40A und B).

45 **[0277]** Die extrazellulären Domänen von LOC285916 (Aminosäuren 42 bis 93) können erfindungsgemäß als Zielstruktur von Antikörpern genutzt werden.

#### Beispiel 23: Identifizierung von MGC71744 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target

**[0278]** Das Gen MGC71744 mit der SEQ ID NO: 93 auf Chromosom 17 (17p13.2) kodiert das Protein mit der SEQ ID NO: 94. Das Transmembranprotein zeigt keine Homologien zu bereits bekannten Proteinen.

50 **[0279]** Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer MGC71744-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 95 und 96) die Menge an genspezifischen Transkripten in gesundem Gewebe und in Karzinomproben (Pool von Proben) untersucht (Abb. 41). MGC71744 ist in gesundem Gewebe kaum exprimiert. Geringe Mengen spezifischer Transkripte fanden wir lediglich in der Lunge und in der Milz. Gering oder gar nicht nachweisbar war die MGC71744-spezifische Expression in allen anderen analysierten gesunden Geweben (Abb. 41A). Überraschend fanden wir dagegen in einigen Tumortypen, insbesondere in Nierenkarzinomen eine MGC71744-spezifische Überexpression (Abb. 41 A und B) im Vergleich zu gesundem Gewebe bestätigt werden.

55 **[0280]** Insbesondere die extrazelluläre Domäne von MGC71744 (N-Terminus, Aminosäuren 67-85) kann erfindungsgemäß als Zielstruktur von Antikörpern genutzt werden.

**Beispiel 24: Identifizierung von LOC342982 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Ziel**

**[0281]** Das im Genlokus LOC342982 auf Chromosom 19 (19p13.13) lokalisierte Gen mit dem Transkript der SEQ ID NO: 97 kodiert das Protein mit der SEQ ID NO: 98. Das Transmembranprotein zeigt Homologien zur Kohlenhydratbindungsdomäne des C-Typ der Lektine.

**[0282]** Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer LOC342982-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 99 und 100) die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben (Pool von Proben) untersucht. LOC342982-spezifische RNA ist selektiv exprimiert, in vielen analysierten Normalgewebe war nur eine geringe oder keine Expression nachweisbar (Abb. 42). Hingegen zeigen fast alle der getesteten Tumorklassen eine zum Teil tumorspezifische Überexpression. Hauptsächlich Pankreas-, Nieren-, Lungen- und Brustkarzinome zeigen eine sehr starke Expression der LOC342982-spezifische RNA (Abb. 42).

**[0283]** Insbesondere die extrazelluläre Domäne von LOC342982 (Aminosäuren 178-339) kann erfindungsgemäß als Zielstruktur von monoklonalen Antikörpern genutzt werden.

**Beispiel 25: Identifizierung von LOC343169/OR6F1 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Ziel**

**[0284]** Das im Genlokus LOC343169 auf Chromosom 1 (1q44) lokalisierte Gen OR6F1 mit dem Transkript der SEQ ID NO: 101 kodiert das Protein mit der SEQ ID NO: 102. OR6F1 hat mehrere Transmembrandomänen und gehört zur Familie der olfaktorischen Rezeptoren und somit zur großen Familie der G-Protein gekoppelten Rezeptoren.

**[0285]** Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer LOC343169/OR6F1-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 103 und 104) die Menge an genspezifischen Transkripten in gesundem Gewebe und in Karzinomproben (Pool von Proben) untersucht (Abb. 43A). LOC343169/OR6F1 ist in gesundem Gewebe sehr selektiv exprimiert, spezifische Transkripte sind vor allem in Testis und Milz nachweisbar. Gering oder gar nicht nachweisbar war die LOC343169/OR6F1-spezifische Expression in allen anderen analysierten gesunden Geweben (Abb. 43A). Überraschend konnte dagegen in einigen Tumortypen eine LOC343169/OR6F1-spezifische Überexpression nachgewiesen werden. Insbesondere in Brust-, Ovarial-, Nieren-, Prostata-, Pankreas- und Leberkarzinomen zeigt sich eine tumorspezifische Überexpression von LOC343169/OR6F1 (Abb. 43A und B). Durch Analyse von Einzelproben konnte die Überexpression in Ovarialkarzinomen bestätigt werden.

**[0286]** LOC343169/OR6F1 ist ein selektiv exprimiertes Antigen, das offensichtlich in proliferierenden Geweben verstärkt exprimiert wird. Es ist somit eine selektive Überexpression in Tumoren zu beobachten, die therapeutisch nutzbar ist. insbesondere die extrazellulären Domänen können erfindungsgemäß als Zielstrukturen von monoklonalen Antikörpern genutzt werden.

**Beispiel 26: Identifizierung von LOC340204 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Ziel**

**[0287]** Das im Genlokus LOC340204 auf Chromosom 6 (6p21.31) lokalisierte Gen mit dem Transkript der SEQ ID NO: 105 kodiert das Protein mit der SEQ ID NO: 106. Das Protein besitzt eine Transmembrandomäne. Darüber zeigt das Protein eine starke Homologie zu einer "Colipase"-Domäne. Der Colipase wird eine Funktion als Cofaktor für die Pankreaslipase zugeschrieben. Ein alternatives Transkript des Genlokus ist durch SEQ ID NO: 279 und dem Genprodukt SEQ ID NO: 280 repräsentiert und könnte sowohl ein eigenständiges Transkript als auch eine Spleißvariante der SEQ ID NO: 105 darstellen.

**[0288]** Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer LOC340204-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 107 und 108) die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht. LOC340204 ist in gesunden Geweben selektiv exprimiert und in einigen Tumoren stark überexprimiert. Insbesondere in Magen-, Pankreas-, Ovarial-, Lungen- und Ösophaguskarzinomen (Abb. 44A und B) konnte eine deutliche Überexpression in Tumorproben im Vergleich zu verschiedenen Normalgeweben nachgewiesen werden.

**[0289]** Die extrazellulären Domänen von LOC340204 können erfindungsgemäß als Zielstruktur von monoklonalen Antikörpern genutzt werden.

**Beispiel 27: Identifizierung von LOC340067 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Ziel**

**[0290]** Das im Genlokus LOC340067 auf Chromosom 5 (5q22.3) lokalisierte Gen mit dem Transkript der SEQ ID NO: 109 kodiert das Protein mit der SEQ ID NO: 110. Das Transmembranprotein zeigt keine Homologien zu anderen Proteindomänen.

**[0291]** Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer für die LOC340067-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 111 und 112) die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht. Die LOC340067 ist in gesunden Geweben selektiv exprimiert und in einigen Tumoren stark überexprimiert (Abb. 45). Insbesondere in Pankreas-, Mamma-, Leber-, Ovarial-, Lungen- und Nierenkarzinomen konnte

eine deutliche Überexpression in Tumorproben im Vergleich zu verschiedenen gesunden Geweben nachgewiesen werden.

[0292] Die extrazelluläre Domäne von LOC340067 kann erfindungsgemäß als Zielstruktur von monoklonalen Antikörpern genutzt werden.

5

**Beispiel 28: Identifizierung von LOC342780 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target**

[0293] Das im Genlokus LOC342780 auf Chromosom 18 (18q21.32) lokalisierte Gen mit dem Transkript der SEQ ID NO: 309 kodiert das Protein mit der SEQ ID NO: 310. Das Transmembranprotein enthält eine Acyltransferase-Domäne, die in vielen bisher nicht weiter charakterisierten Proteinen aus *C. elegans* vorkommt.

10

[0294] Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer LOC342780-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 311 und 312) die Menge an genspezifischen Transkripten in gesundem Gewebe und in Karzinomproben (Pool von Proben, die Anzahl ist in der Abb. angegeben) untersucht. LOC342780 ist in gesundem Gewebe sehr selektiv exprimiert, spezifische Transkripte sind vor allem in Prostata, Magen, Testis, Lunge und der Brustdrüse nachweisbar (Abb. 46). Überraschend konnte dagegen in allen analysierten Tumorarten eine LOC342780-spezifische Expression nachgewiesen werden. Insbesondere in Brust-, Ovarial-, Nieren-, und Leberkarzinomen zeigt sich eine tumorspezifische Überexpression von LOC342780 (Abb. 46).

15

[0295] LOC342780 ist ein selektiv exprimiertes Antigen das offensichtlich in proliferierenden Geweben verstärkt exprimiert wird. Es ist somit eine selektive Überexpression in Tumoren zu beobachten, die therapeutisch nutzbar ist. Die extrazellulär lokalisierten Aminosäuren 76-89, 316-345, 399-493 sowie 650-665 (bezogen auf SEQ ID NO: 310) können erfindungsgemäß als Zielstrukturen von monoklonalen Antikörpern genutzt werden.

20

**Beispiel 29: Identifizierung von LOC339511 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target**

[0296] Die Sequenz gemäß SEQ ID NO: 113 ist ein Gen, das auf Chromosom 1 (1q23.1) lokalisiert ist Das Gen kodiert das Protein gemäß SEQ ID NO: 114: Das Transmembranprotein zeigt Homologien zur Gruppe der olfaktorischen 7-Transmembranrezeptoren.

25

[0297] Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer für LOC339511-spezifischen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 115 und 116) die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht. LOC339511 ist in gesunden Geweben selektiv in der Leber exprimiert (Abb. 47a). In den Karzinomproben konnten LOC339511-spezifische Transkripte in Lebertumoren identifiziert werden, außerdem war eine schwache Expression in Kolon-, Mamma- und Nierenzellkarzinomen nachweisbar. Beim Vergleich der leberspezifischen Expression in Tumor- und gesunden Geweben konnte in einigen Tumorproben eine erhöhte Expression nachgewiesen werden (Abb. 47b).

30

[0298] Die extrazellulären Domänen der SEQ ID NO: 113 können erfindungsgemäß als Zielstrukturen von monoklonalen Antikörpern genutzt werden. Insbesondere die extrazellulär lokalisierten Aminosäurereste 1-23, 82-100, 167-175, 226-236 eignen sich daher besonders zur Herstellung von monoklonalen Antikörpern.

35

**Beispiel 30: Identifizierung der Sequenz C14orf37 (SEQ ID NO: 125/126) als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target**

[0299] C14orf37 (SEQ ID NO: 125) ist ein auf Chromosom 14 (14q22.3) lokalisiertes Gen, das das Genprodukt mit der SEQ ID NO: 126 kodiert. Das Transmembranprotein zeigt keine Homologien zu bereits bekannten Proteinen.

40

[0300] Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer für die C14orf37-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 127 und 128) die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und Karzinomproben untersucht. Die C14orf37 ist in verschiedenen gesunden Geweben und am stärksten in dem Testis exprimiert (Abb. 48). Insbesondere in Nierenkarzinomen konnte eine deutliche Überexpression im Vergleich zu verschiedenen gesunden Geweben nachgewiesen werden.

45

[0301] Die extrazelluläre Domäne der SEQ ID NO 126 kann erfindungsgemäß als Zielstruktur von monoklonalen Antikörpern genutzt werden.

50

**Beispiel 31: Identifizierung von ATP1A4 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target**

[0302] Das Gen ATP1A4 (SEQ ID NO: 129) ist auf Chromosom 1 (1q21-23) lokalisiert. Das Gen kodiert für ein Protein gemäß SEQ ID NO: 130. ATP1A4 ist ein integrales Transmembranprotein mit acht Transmembrandomänen, das in der Plasmamembran lokalisiert ist. ATP1A4 ist Teil eines Proteinkomplexes, wobei der katalytische Teil der Natrium/Kalium-ATPase N-terminal gelegen ist (Woo et al. J. 2000. Biol Chem. 275, 20693-99). ATP1A4 zeigt starke Homologien zu zahlreichen anderen Vertretern der Kation-ATPase-Familie.

55

[0303] Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer ATP1A4-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar

## EP 2 314 309 A2

SEQ ID NO: 131 und 132) die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht. ATP1A4 ist in gesunden Geweben selektiv vor allem in der Testis exprimiert (Abb. 49 A). In einigen Tumorproben konnte eine im Vergleich zum jeweiligen gesunden Gewebe starke Überexpression von ATP1A4 nachgewiesen werden. Insbesondere in Pankreas-, Brust-, Leber- und Nierenkarzinomen (Abb. 49 A und B) konnte eine deutliche Überexpression in Tumorproben im Vergleich zu gesunden Geweben nachgewiesen werden, insgesamt sehr hoch war die Expression in Pankreas- und Brustkarzinomen.

**[0304]** Die extrazellulären Domänen von ATP1A4 können erfindungsgemäß als Zielstruktur von monoklonalen Antikörpern genutzt werden. Die folgenden Aminosäurereste in Bezug auf die SEQ ID NO 130 sind extrazellulär lokalisiert: Aminosäurereste 129-137, 321-329, 816-857, und 977-990.

### **Beispiel 32: Identifizierung der SEQ ID NO: 133 bis 264 als diagnostische und therapeutische Krebs-Targets**

**[0305]** Bei den SEQ ID NO: 133-266 handelt es sich um insgesamt 33 Gene jeweils inklusive Nukleinsäuresequenz, Aminosäuresequenz, "sense"-PCR-Primer und "antisense"-PCR-Primer für spezifische RT-PCR Reaktionen. Alle Proteine verfügen über eine oder mehrere Transmembrandomänen, über Homologien zu Proteindomänen ist wenig bekannt. Erfindungsgemäß wurden für diese Gene in spezifischen quantitativen RT-PCR-Reaktionen die Menge der jeweiligen genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht. Für alle Gene konnte in Tumorproben eine im Vergleich zum jeweiligen gesunden Gewebe zum Teil starke Überexpression nachgewiesen werden.

**[0306]** Die Gruppe dieser Gene ist therapeutisch und diagnostisch nutzbar. Die extrazellulären Domänen können erfindungsgemäß als Zielstruktur von Antikörpern genutzt werden.

## SEQUENCE LISTING

<110> Ganymed Pharmaceuticals AG  
 5 <120> Identifizierung von Oberflächen-assoziierten Antigenen für die Tumordiagnose und -therapie  
 <130> 342-26 EPT3  
 <150> DE 10 2005 013 846.2  
 10 <151> 2005-03-24  
 <160> 314  
 <170> PatentIn version 3.3  
 15 <210> 1  
 <211> 920  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 1  
 20 tctgtagagg ggaatggctg ctgtgtcatg ggggtgcatg agcagcccag tggagaggtg 60  
 cacttggtga gaaaccgatg cctctgcca ccacctgcac taacctgctg ggtctgagac 120  
 tgagccactt tggaagctga tcttgagca ccagtcaagc ccttagctgg ctgcagccac 180  
 25 agccaacaac aagactgcaa cctcctgggg gatcctgagc cagaatcccc tggctaaatt 240  
 gctccttgat tcttaacca cagaaattgt gtaagacctc catcaggtgt cgacaaggaa 300  
 gatcccagta gggcaggaga caggagcacc tctgctgtgg ccaatgcagg aatgctggcc 360  
 atcattgctt ctgctgggcg actgagaagc atcaccact tccccagaac cttttttacg 420  
 30 tggagtgaaa actttaaggg gctgtccagc taaacctcca acctccagat cccatgcca 480  
 tttctctgct tctgcaaaag gacttcaagt gaaagacatc tgcagctgtg aacgggggta 540  
 aaaccctccc tgccccaggc cccaagcaag gatttccta gcggggagga aggtagaatc 600  
 35 gagagacctc taaccctggg agaggagga gggaaatctc cgaggaccag ggttatgcaa 660  
 caacacaagg gaagtacctg ctgggttctg ggggttggg aaggaaaatc cctactgcc 720  
 caagagccag ccccgaacct aaggcacagc ttatactggc cccggggcct gggggggcac 780  
 40 gaaaaccttg aaaaagggg gccttcccag cttccccggg ggtaagggtt ttacccccca 840  
 gagggggggg gaaaaatccg agtgggatct ttccaaccg ccgaagacta aaacctttaa 900  
 acccccaaag aaaccttcta 920  
 45  
 <210> 2  
 <211> 88  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 50 <400> 2  
 Arg Arg Phe Leu Trp Gly Phe Lys Gly Phe Ser Leu Arg Arg Leu Gly  
 1 5 10  
 55 Lys Ile Pro Leu Gly Phe Phe Pro Pro Pro Leu Gly Gly Lys Ala Leu  
 20 25 30

EP 2 314 309 A2

Thr Pro Gly Glu Ala Gly Lys Ala Pro Leu Phe Gln Gly Phe Arg Ala  
 35 40 45

5 Pro Pro Gly Pro Gly Ala Ser Ile Ser Cys Ala Leu Gly Ser Gly Leu  
 50 60

10 Ala Leu Gly Ala Val Gly Ile Phe Leu Pro Gln Pro Pro Glu Pro Ser  
 65 70 75 80

Arg Tyr Phe Pro Cys Val Val Ala  
 85

15 <210> 3  
 <211> 22  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

20 <220>  
 <223> oligonukleotid

<400> 3  
 gcagccacag ccaacaaca ga 22

25 <210> 4  
 <211> 25  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

30 <220>  
 <223> oligonukleotid

<400> 4  
 acagcagagg tgctcctgtc tcctg 25

35 <210> 5  
 <211> 659  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

40 <400> 5  
 ggaagcagag ctgaggaagg cagccactgc ccacccatgg ctaagcaggg agaaatgaat 60

acctcaacct cactttcccc ctaccccaag tctcccagca agtctcctac cagaaggcag 120

agggcagggc agctctttga cacaatccac aaagatcagc ccttctggag ctgagagcta 180

45 ttacagagaa gcctggagag tgtgtcaaga cagcttttct ccaggtggtg tgacgctgct 240

gctaataatg gtgatgacat caaaactgcc aagggcctta gaaatctgct ggtccagcac 300

gaagcagga gatcacaaa aaggggaggc agagctggaa gagaacacag ctgtcctgcc 360

50 atccaggtgc tccattatgc ctgaaagggt aacttcacca ccaaagccca agaagagggt 420

ttcttcgcca aagatgggga agtgctgaca acgtttgaca ttaaaaacat ctatgttctc 480

ccagacctgt caggacagac agccattggt ggacactttg acttcagagc accttctgga 540

55 aaagagcttc tgttgatga cagcgcaatt gtctgggagc aaggaccctt aaagattaga 600

gctgagagaa ccctaagaac caagaccaca cagcacctct cacatcccaa gctccagga 659

5 <210> 6  
 <211> 115  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 6  
 10 Met Ala Lys Gln Gly Glu Met Asn Thr Ser Thr Ser Leu Ser Pro Tyr  
 1 5 10 15

15 Pro Lys Ser Pro Ser Lys Ser Pro Thr Arg Arg Gln Arg Ala Gly Gln  
 20 25 30

20 Leu Phe Asp Thr Ile His Lys Asp Gln Pro Phe Trp Ser Ser Glu Leu  
 35 40 45

25 Leu Gln Arg Ser Leu Glu Ser Val Ser Arg Gln Leu Phe Ser Arg Trp  
 50 55 60

30 Cys Asp Ala Ala Ala Asn Asn Gly Asp Asp Ile Lys Thr Ala Lys Gly  
 65 70 75 80

35 Leu Arg Asn Leu Leu Val Gln His Glu Ala Gly Arg Ser Pro Lys Arg  
 85 90 95

40 Gly Gly Arg Ala Gly Arg Glu His Ser Cys Pro Ala Ile Gln Val Leu  
 100 105 110

His Tyr Ala  
 115

35 <210> 7  
 <211> 22  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

40 <220>  
 <223> Oligonukleotid

<400> 7  
 aggtggtgtg acgctgctgc ta 22

45 <210> 8  
 <211> 22  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

50 <220>  
 <223> Oligonukleotid

<400> 8  
 tcttcttggg ctttggtggt ga 22

55 <210> 9  
 <211> 543

EP 2 314 309 A2

<212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 9  
 5 ataaagcggg acaacacaga acttcccagt tacaccaggc atcctggccc aaagtttccc 60  
 aaatccaggc ggctagaggc cactgcttc ccaactacca gctgaggggg tccgtcccga 120  
 gaagggagaa gaggccgaag aggaaacatg aacttctatt tactcctagc gagcagcatt 180  
 10 ctgtgtgcct tgattgtctt ctggaaatat cgccgctttc agagaaacac tggcgaaatg 240  
 tcatcaaatt caactgctct tgcactagtg agaccctctt cttctgggtt aattaacagc 300  
 aatacagaca acaatcttgc agtctacgac ctctctcggg atattttaaa taatttccca 360  
 15 cactcaatag ccaggcagaa gcgaatattg gtaaactca gtatggtgga aaacaagctg 420  
 gttgaactgg aacatactct acttagcaag ggtttcagag gtgcatcacc tcaccggaaa 480  
 tccacctaaa agcgtacagg atgtaatgcc agtggtggaa atcattaaag acactttgag 540  
 tag 543

<210> 10  
 <211> 113  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 10  
 25 Met Asn Phe Tyr Leu Leu Ala Ser Ser Ile Leu Cys Ala Leu Ile  
 1 5 10 15  
 30 Val Phe Trp Lys Tyr Arg Arg Phe Gln Arg Asn Thr Gly Glu Met Ser  
 20 25 30  
 35 Ser Asn Ser Thr Ala Leu Ala Leu Val Arg Pro Ser Ser Ser Gly Leu  
 35 40 45  
 40 Ile Asn Ser Asn Thr Asp Asn Asn Leu Ala Val Tyr Asp Leu Ser Arg  
 50 55 60  
 45 Asp Ile Leu Asn Asn Phe Pro His Ser Ile Ala Arg Gln Lys Arg Ile  
 65 70 75 80  
 50 Leu Val Asn Leu Ser Met Val Glu Asn Lys Leu Val Glu Leu Glu His  
 85 90 95  
 Thr Leu Leu Ser Lys Gly Phe Arg Gly Ala Ser Pro His Arg Lys Ser  
 100 105 110  
 55 Thr

<210> 11  
 <211> 22  
 <212> DNA  
 <213> künstliche sequenz

	<220>		
	<223>	oligonukleotid	
5	<400>	11	
		gtgtgccttg attgtcttct gg	22
	<210>	12	
	<211>	19	
10	<212>	DNA	
	<213>	künstliche Sequenz	
	<220>		
	<223>	oligonukleotid	
15	<400>	12	
		cctggctatt gagtgtggg	19
	<210>	13	
	<211>	2761	
20	<212>	DNA	
	<213>	Homo sapiens	
	<400>	13	
		ctaggcctca gtctgtctgc atccaggtgc ttattaaac agtgtgttgc tccacaccgc	60
25		ctcgtgttgt ctgttggcgc gctctccggg ttccaaccaa tgcaagagcc ttggggctgg	120
		ccctgaaacc tgcgaggggc ttccgtccac gtccccagtg gacctaccac ccctccatct	180
		gggaaagcag gccacagcag ccggacaaag gaagctctc agcctctagt cgcctctctg	240
		tgcatgcaca tcggtcactg atctcgccta ctggcacaga cgtgtttatc ggccaaactg	300
30		accctcacia aaagctacca ccgaagtgga caggccccta cactgtgata ctcagcacac	360
		caactgcagt gagagtccga ggactcccca actggatcca tcgcaccagg gtcaagctca	420
		ccccaaaggc agcttcttcc tccaaaacat taacagctaa gtgtttgtct gggccaattt	480
35		ctcctaccaa gtttaaatta accaacattt ttttcttaa accaaaacac aaggaagact	540
		aaccacgtgc ttccaggaat ggctgtatc taccacaac ctttctatac ctctcttcca	600
		acaaaagtc ttaatatggg aatatccctc accacgatcc taatactgtc agtagctgtc	660
40		ctgctgtcca cagcagcccc tccgagctgc cgtgagtgtt atcagtcttt gcactacaga	720
		ggggagatgc aacaatactt tacttaccat actcatatag aaagatcctg ttatggaaac	780
		ttaatcgagg aatgtgttga atcaggaaag agttattata aagtaaagaa tctaggagta	840
45		tgtggcagtc gtaatggggc tatttgcccc agaggggaagc agtggccttg cttcaccaaa	900
		attggacaat ggggagtaaa cactcaggtg cttgaggaca taaagagaga acagattata	960
		gccaaagcca aagcctcaaa accaacaact ccccctgaaa atcgcccgcg gcatttccat	1020
50		tcctttatac aaaaactata agcagatgca tcccttcta agccaggaaa aaatctgttt	1080
		gtagatctag gagaaccatt gtgcttacca tgaatgtgtc caattgttgg gtatgcgggg	1140
		gagctttatg agtgaacagt ggctgtggga cgggatagac attccccctt acttacaggc	1200
55		atcccaaac cccagactca ctttactcc tcaggaatgc ccgcagtcct ggacacttac	1260

EP 2 314 309 A2

caaccagta tgagggacgg tgtgcatatc cgcgaagtgg actgataaaa cccatcgcg 1320  
 cgtaggtgaa aaccggtcac caaacctaa cagtcaatgc ctccatagct gagtgggtggc 1380  
 5 caaggttacc ccctggagcc tgggtctcctt ctaacttaag ctacctcaat tgtgtcttgt 1440  
 caaaaaaggc ctggtactgt acgaacacca ctaaccctta tgccgcatac ctccgcctaa 1500  
 gtgtactatg cgacaatcct aggaacacca gctgacaatg gactgccact gacggattcc 1560  
 10 tgtggatatg gggaaaccag gcttactcac agctacctta tcaactggcaa ggtacttggct 1620  
 tcctaggcac aattcaacct ggattctttt tacttccgaa gcaggcgggc aacaccctca 1680  
 gagtccctgt gtatgataac cagagaaaaa tgatccttgg aggtaggagg gagccaaaga 1740  
 15 ttgtgagagg acgagtggcc tctgcaacgg atcattgaat actatgggtcc tgccacttgg 1800  
 gcagaggatg gttcatgggg ttatcgact cccatatata tgccaaatag agcgattaga 1860  
 ctacaagctg ttctagagat aatcactaac caaactgcct cagccctaga aatgctcgcg 1920  
 20 caacaacaaa accaaatgcg cgcggcaatt tatcaaaaca ggctggccct agactactta 1980  
 ttagcagaag aggggtgagg ctgtggtaag tttaacatct ccaattgctg tcttaacata 2040  
 ggcaataatg gagaagagg tctggaaatc gcttcaaaca tcagaaaagt agcccgtgta 2100  
 25 ccagtccaaa cctgggaggg atgggacca gcaaaccttc taggaggggtg gttctctaata 2160  
 ttaggaggat ttaaaatgct ggtggggaca gtcattttca tcaactgggt cctcctgttt 2220  
 ctcccctgtg gtatcccatt aaaactcttg ttgaaactac agttaacctc ctgacaatcc 2280  
 30 agatgatgct cctgctacag cggcacgatg gataccaacc cgtctctcaa gaatacccca 2340  
 aaaattaagt ttttctttt ccaagggtgcc cacgccacc ctatgtcacg cctgaagtag 2400  
 ttattgagaa agtcgtccct ttcccctttt ctataaccaa atagacagga atggaagatt 2460  
 35 ctctcgggg cctgaaagct tgcgggatga ataactcctc ctctcaggc ccagtcccaa 2520  
 ggtacaaact tgcaccagca gcaagatagc agaggcagga agagagctgg ctggaagaca 2580  
 cgtaccccct gaagatcaag agggaggtcg ccctgggtact acatagcagt cacgttaggc 2640  
 40 tgggacaatt cctgtttaca gaggactata aaaccctgc cccatcctca cttggggctg 2700  
 atgccatttt aggcctcagc ctgtctgcat gcaggcgctc attaaaacag catgttgctc 2760  
 c 2761

45 <210> 14  
 <211> 160  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

45 <400> 14

50 Met Ala Cys Ile Tyr Pro Thr Thr Phe Tyr Thr Ser Leu Pro Thr Lys  
 1 5 10 15

55 Ser Leu Asn Met Gly Ile Ser Leu Thr Thr Ile Leu Ile Leu Ser Val  
 20 25 30

EP 2 314 309 A2

Ala Val Leu Leu Ser Thr Ala Ala Pro Pro Ser Cys Arg Glu Cys Tyr  
35 40 45

5 Gln Ser Leu His Tyr Arg Gly Glu Met Gln Gln Tyr Phe Thr Tyr His  
50 55 60

10 Thr His Ile Glu Arg Ser Cys Tyr Gly Asn Leu Ile Glu Glu Cys Val  
65 70 75 80

Glu Ser Gly Lys Ser Tyr Tyr Lys Val Lys Asn Leu Gly Val Cys Gly  
85 90 95

15 Ser Arg Asn Gly Ala Ile Cys Pro Arg Gly Lys Gln Trp Leu Cys Phe  
100 105 110

20 Thr Lys Ile Gly Gln Trp Gly Val Asn Thr Gln Val Leu Glu Asp Ile  
115 120 125

Lys Arg Glu Gln Ile Ile Ala Lys Ala Lys Ala Ser Lys Pro Thr Thr  
130 135 140

25 Pro Pro Glu Asn Arg Pro Arg His Phe His Ser Phe Ile Gln Lys Leu  
145 150 155 160

30 <210> 15  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> künstliche Sequenz

<220>  
<223> Oligonukleotid

35 <400> 15  
cctctagtcg cctctctgtg c 21

40 <210> 16  
<211> 17  
<212> DNA  
<213> künstliche Sequenz

<220>  
<223> Oligonukleotid

45 <400> 16  
accctggtgc gatggat 17

50 <210> 17  
<211> 1635  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<400> 17  
gcctgtccct gccttaagtg cctactggat cccgggagcc tgggctgggg cctgggcact 60  
gcttcctcct tggcccctca ggcccttggga agcagagaga gaacctcttg cagatcccag 120  
55 gctcgtcccc agcacagcag acaccaggaa ggtggccaga gcctcactga gccgaaccga 180

EP 2 314 309 A2

5  
 10  
 15  
 20  
 25  
 30  
 35  
 40

cggccgcca cccaccagg ctggagccat ggataaattc cgcattgctct tccagcactt 240  
 ccagtcaagc tcggagtcgg tgatgaatgg catctgcctg ctgctggctg cggtcaccgt 300  
 caagctgtac tcctcctttg acttcaactg tcctgcctg gtgcactaca atgcactcta 360  
 cggcctgggc ctgctgctga cgcctccgct cgcctgttt ctctgcggcc tcctcgccaa 420  
 ccggcagtct gtggtgatgg tcgaggagtg gcgcccggcc gcagggcacc ggaggaagga 480  
 cccaggcatc atcaggtaga tgtgctcctc tgtgctgtag agggcgctgg ccgccccct 540  
 ggtctggatc ctgctggccc tccttgacgg gaagtgctc gtgtgtgcct tcagcagctc 600  
 tgtggaccct gagaagtttc tggactttgc caacatgacc cccagccagg tacagctctt 660  
 cctggccaag gttccctgca aggaggatga gctggtcagg gatagccctg ctcggaaggc 720  
 agtgtctcgc tactgagcgg gcctgtcaca ggccatcggc tggagcgtca ccctgctgct 780  
 gatcatcgcg gccttcctgg cccgctgcct gaggccctgc ttcgaccaga cagtcttctt 840  
 gcagcgcaga tactggagca actacgtgga cctggagcag aagctcttcg acgagacctg 900  
 ctgtgagcat gcgcgggact tcgcgaccg ctgctgctg cacttctttg ccagcatgcg 960  
 gagtgagctg caggcgcggg ggctgcgccg gggcaatgca ggaggagac tcgagctccc 1020  
 cgcagtgcct gagccccag aaggcctgga tagtggaagt ggggaaggccc acctgcgcgc 1080  
 aatctccagc cgggagcagg tggaccgcct cctaagcacg tggactcca gcaagccgcc 1140  
 gctggacctg gctgcatccc ccgggctctg cgggggtggc cttagccacc gcgccccctac 1200  
 cttggcactg ggcacgaggc tgtcacaaca caccgactg tagggctctg gccaggcttg 1260  
 aagcggcagt gttcgcaggt gaaatgccgc gctgacaaag ttctggagtc tttccaggcc 1320  
 gtggggaccc cacggcaggc accctaagtc ttgttagcct cctttttaa gtagccaat 1380  
 ctctgcctag tttctgggtg tggcctccag cgcgcttcac aaactttaat gtggactcgg 1440  
 ttcaccgagg gccttgtaa atacaggctc agacagtgta gccaggaccg agtctgagat 1500  
 tctgcatttt aaacaagctc ctggaggctg atgtgctttt ggtcagtgaa ccaaactttg 1560  
 agtagcaaga atctaagtaa atctgccatg ggttctgggt tctagatgtc aattctaaat 1620  
 aataataatg acctt 1635

45  
 <210> 18  
 <211> 344  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 18

50 Met Asp Lys Phe Arg Met Leu Phe Gln His Phe Gln Ser Ser Ser Gln  
 1 5 10 15  
 Ser Val Met Asn Gly Ile Cys Leu Leu Leu Ala Ala Val Thr Val Lys  
 20 25 30  
 55 Leu Tyr Ser Ser Phe Asp Phe Asn Cys Pro Cys Leu Val His Tyr Asn  
 35 40 45

EP 2 314 309 A2

Ala Leu Tyr Gly Leu Gly Leu Leu Leu Thr Pro Pro Leu Ala Leu Phe  
50 55 60

5  
Leu Cys Gly Leu Leu Ala Asn Arg Gln Ser Val Val Met Val Glu Glu  
65 70 75 80

10  
Trp Arg Arg Pro Ala Gly His Arg Arg Lys Asp Pro Gly Ile Ile Arg  
85 90 95

15  
Tyr Met Cys Ser Ser Val Leu Gln Arg Ala Leu Ala Ala Pro Leu Val  
100 105 110

20  
Trp Ile Leu Leu Ala Leu Leu Asp Gly Lys Cys Phe Val Cys Ala Phe  
115 120 125

25  
Ser Ser Ser Val Asp Pro Glu Lys Phe Leu Asp Phe Ala Asn Met Thr  
130 135 140

30  
Pro Ser Gln Val Gln Leu Phe Leu Ala Lys Val Pro Cys Lys Glu Asp  
145 150 155 160

35  
Glu Leu Val Arg Asp Ser Pro Ala Arg Lys Ala Val Ser Arg Tyr Leu  
165 170 175

40  
Arg Cys Leu Ser Gln Ala Ile Gly Trp Ser Val Thr Leu Leu Leu Ile  
180 185 190

45  
Ile Ala Ala Phe Leu Ala Arg Cys Leu Arg Pro Cys Phe Asp Gln Thr  
195 200 205

50  
Val Phe Leu Gln Arg Arg Tyr Trp Ser Asn Tyr Val Asp Leu Glu Gln  
210 215 220

55  
Lys Leu Phe Asp Glu Thr Cys Cys Glu His Ala Arg Asp Phe Ala His  
225 230 235 240

Arg Cys Val Leu His Phe Phe Ala Ser Met Arg Ser Glu Leu Gln Ala  
245 250 255

Arg Gly Leu Arg Arg Gly Asn Ala Gly Arg Arg Leu Glu Leu Pro Ala  
260 265 270

Val Pro Glu Pro Pro Glu Gly Leu Asp Ser Gly Ser Gly Lys Ala His  
275 280 285

Leu Arg Ala Ile Ser Ser Arg Glu Gln Val Asp Arg Leu Leu Ser Thr  
290 295 300

Trp Tyr Ser Ser Lys Pro Pro Leu Asp Leu Ala Ala Ser Pro Gly Leu  
305 310 315 320

EP 2 314 309 A2

Cys Gly Gly Gly Leu Ser His Arg Ala Pro Thr Leu Ala Leu Gly Thr  
 325 330 335

5 Arg Leu Ser Gln His Thr Asp Val  
 340

10 <210> 19  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

<220>  
 <223> Oligonukleotid

15 <400> 19  
 gaggaaggac ccaggcatca 20

20 <210> 20  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

<220>  
 <223> Oligonukleotid

25 <400> 20  
 gaaggcacac acgaagcact 20

30 <210> 21  
 <211> 4556  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 21  
 gcggccgccc cattcccaga ccggccgcca gcccatctgg ttagctcccg ccgctccgcg 60

35 ccgcccggga gtcgggagcc gcggggaacc gggcacctgc acccgctct gggagtgagt 120

ggttccagct ggtgcctggc ctgtgtctct tggatgccct gtggcttcag tccgtctcct 180

gttgcccacc acctcgtccc tgggcccgcct gataccccag cccaacagct aaggtgtgga 240

40 tggacagtag ggggctggct tctctcactg gtcaggggctc ttctcccctg tctgcctccc 300

ggagctagga ctgcagaggg gcctatcatg gtgcttgag gccccctggc tgtctcgtg 360

ttgctgccc gcctcacact gctgggtgtcc cacctctcca gctcccagga tgtctccagt 420

45 gagcccagca gtgagcagca gctgtgcgcc cttagcaagc accccaccgt ggcctttgaa 480

gacctgcagc cgtgggtctc taacttcacc taccctggag cccgggattt ctcccagctg 540

gctttggacc cctccgggaa ccagctcatc gtgggagcca ggaactacct cttcagactc 600

50 agccttgcca atgtctctct tcttcaggcc acagagtggg cctccagtga ggacacgcgc 660

cgctcctgcc aaagcaaagg gaagactgag gaggagtgtc agaactacgt gcgagtctgt 720

atcgtcgcgg gccggaaggt gttcatgtgt ggaaccaatg ccttttcccc catgtgcacc 780

55 agcagacagg tggggaacct cagccggact attgagaaga tcaatggtgt ggcccgctgc 840

EP 2 314 309 A2

ccctatgacc cacgccacaa ctccacagct gtcattctct cccaggggga gctctatgca 900  
 gccacgggtca tcgactttctc aggtcgggac cctgccatct accgcagcct gggcagtggg 960  
 5 ccaccgcttc gactgcccc atataactcc aagtggctta atgagccaaa cttcgtggca 1020  
 gcctatgata ttgggctggt tgcatacttc ttctgcggg agaacgcagt ggagcacgac 1080  
 tgtggacgca ccgtgtactc tcgcgtggcc cgcgtgtgca agaatgacgt ggggggcccga 1140  
 10 ttctgctgg aggacacatg gaccacattc atgaaggccc ggctcaactg ctcccgcccg 1200  
 ggcgaggtcc ctttctacta taacgagctg cagagtgccct tccacttgcc ggagcaggac 1260  
 ctcatctatg gagttttcac aaccaacgta aacagcatcg cggcttctgc tgtctgcgcc 1320  
 15 ttcaacctca gtgctatctc ccaggctttc aatggcccat ttcgctacca ggagaacccc 1380  
 agggctgcct ggctccccat agccaacccc atccccatt tccagtgtgg caccctgcct 1440  
 gagaccggtc ccaacgagaa cctgacggag cgcagcctgc aggacgcgca gcgcctcttc 1500  
 20 ctgatgagcg aggccgtgca gccggtgaca cccgagccct gtgtcaccca ggacagcgtg 1560  
 cgcttctcac acctcgtggt ggacctggtg caggctaaag acacgctcta ccatgtactc 1620  
 tacattggca ccgagtcggg caccatcctg aaggcgtgt ccacggcgag ccgagcctc 1680  
 25 cacggctgct acctggagga gctgcacgtg ctgccccccg ggcgccgca gccctgcgc 1740  
 agcctgcgca tcctgcacag cgcccgcgcg ctcttcgtgg ggctgagaga cggcgtcctg 1800  
 cgggtcccac tggagaggtg cgccgcctac cgcagccagg gggcatgcct gggggcccgg 1860  
 30 gaccctgact gtggctggga cgggaagcag caacgttgca gcacactcga ggacagctcc 1920  
 aacatgagcc tctggacca gaacatcacc gcctgtcctg tgcggaatgt gacacgggat 1980  
 gggggcttcg gcccatggtc accatggcaa ccatgtgagc acttggatgg ggacaactca 2040  
 35 ggctcttgcc tgtgtcgagc tcgatcctgt gattcccctc gaccccgtg tgggggcctt 2100  
 gactgcctgg ggccagccat ccacatcgcc aactgctcca ggaatggggc gtggaccccg 2160  
 tggatcatcgt gggcgtgtg cagcacgtcc tgtggcatcg gcttccaggt ccgccagcga 2220  
 40 agttgcagca accctgctcc ccgccacggg ggccgcatct gcgtgggcaa gagccgggag 2280  
 gaacggttct gtaatgagaa cacgccttgc ccggtgccc tcttctgggc ttctggggc 2340  
 tcctggagca agtgcagcag caactgtgga gggggcatgc agtcgcgcg tcgggcctgc 2400  
 45 gagaacggca actcctgcct gggctgcggc gtggagttca agacgtgcaa ccccgagggc 2460  
 tgccccgaag tgcggcgcaa cccccctgg acgccgtggc tgcccgtgaa cgtgacgcag 2520  
 ggcggggcac ggcaggagca gcggttccgc ttcacctgcc gcgcgcccct tgcagaccg 2580  
 50 cacggcctgc agttcggcag gagaaggacc gagacgagga cctgtcccgc ggacggctcc 2640  
 ggctcctgcg acaccgacgc cctggtggag gtccctctgc gcagcgggag cacctccccg 2700  
 cacacggtga gcgggggctg ggccgcctgg ggcccgtggt cgtcctgctc ccgggactgc 2760  
 gagctgggct tccgcgtccg caagagaacg tgcactaacc cggagccccg caacgggggc 2820  
 55 ctgcccctgcg tgggcgatgc tgccgagtac caggactgca acccccaggc ttgcccagtt 2880

EP 2 314 309 A2

5 cggggtgctt ggtcctgctg gacctcatgg tctccatgct cagcttcctg tggtgggggt 2940  
 cactatcaac gcacccgttc ctgcaccagc cccgcaccct ccccaggtga ggacatctgt 3000  
 5 ctcgggctgc acacggagga ggcactatgt gccacacagg cctgcccaga aggctggctg 3060  
 ccctggctctg agtggagtaa gtgcactgac gacggagccc agagccgaag ccggcactgt 3120  
 gaggagctcc tcccagggtc cagcgcctgt gctggaaaca gcagccagag ccgcccctgc 3180  
 10 ccctacagcg agattcccgt catcctgcca gcctccagca tggaggaggc caccgactgt 3240  
 gcagggttca atctcatcca cttgggtggc acgggcatct cctgcttctt gggctctggg 3300  
 ctctgacct tagcagtgt cctgtcttgc cagcactgcc agcgtcagtc ccaggagtcc 3360  
 15 acaactggctc atcctgccac cccaacctat ttgcactaca agggcggagg caccccgaag 3420  
 aatgaaaagt acacacccat ggaattcaag accctgaaca agaataactt gatccctgat 3480  
 gacagagcca acttctacct attgcagcag accaatgtgt acacgactac ttactacca 3540  
 20 agccccctga acaaacacag cttccggccc gaggcctcac ctggacaacg gtgcttcccc 3600  
 aacagctgat accgccgtcc tggggacttg ggcttcttgc cttcataagg cacagagcag 3660  
 atggagatgg gacagtggag ccagtttggg tttctccctc tgcaactagg caagaacttg 3720  
 25 ctgccttgcc tgtggggggg cccatccggc ttcagagagc tctggctggc attgacctg 3780  
 ggggaaaggg ctggtttcag gctgacatat ggccgaggt ccagttcagc ccaggctctt 3840  
 catggttatc ttccaacca ctgtcacgct gacactatgc tgccatgcct gggctgtgga 3900  
 30 cctactgggc atttgaggaa ttggagaatg gagatggcaa gagggcaggc ttttaagttt 3960  
 ggggttgaga caacttctg tggccccac aagctgagtc tggccttctc cagctggccc 4020  
 caaaaaaggc ctttgctaca tcctgattat ctctgaaagt aatcaatcaa gtggctccag 4080  
 35 tagctctgga ttttctgcca gggctgggccc attgtggtgc tgccccagta tgacatggga 4140  
 ccaaggccag cgcaggttat ccacctctgc ctggaagtct atactctacc cagggcatcc 4200  
 ctctggctcag aggcagtgag tactgggaac tggaggctga cctgtgctta gaagtccttt 4260  
 40 aatctgggct ggtacaggcc tcagccttgc cctcaatgca cgaaagggtg cccaggagag 4320  
 aggatcaatg ccataggagg cagaagtctg gcctctgtgc ctctatggag actatcttcc 4380  
 agttgctgct caacagagtt gttggctgag acctgcttgg gagtctctgc tggcccttca 4440  
 45 tctgttcagg aacacacaca cacacacact cacacacgca cacacaatca caatttgcta 4500  
 cagcaacaaa aaagacattg ggctgtggca ttattaatta aagatgatat ccagtc 4556

50 <210> 22  
 <211> 1151  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 22

55 Met Pro Cys Gly Phe Ser Pro Ser Pro Val Ala His His Leu Val Pro  
 1 5 10 15

EP 2 314 309 A2

Gly Pro Pro Asp Thr Pro Ala Gln Gln Leu Arg Cys Gly Trp Thr Val  
 20 25 30  
 5 Gly Gly Trp Leu Leu Ser Leu Val Arg Gly Leu Leu Pro Cys Leu Pro  
 35 40 45  
 10 Pro Gly Ala Arg Thr Ala Glu Gly Pro Ile Met Val Leu Ala Gly Pro  
 50 55 60  
 15 Leu Ala Val Ser Leu Leu Leu Pro Ser Leu Thr Leu Leu Val Ser His  
 65 70 75 80  
 20 Leu Ser Ser Ser Gln Asp Val Ser Ser Glu Pro Ser Ser Glu Gln Gln  
 85 90 95  
 25 Leu Cys Ala Leu Ser Lys His Pro Thr Val Ala Phe Glu Asp Leu Gln  
 100 105 110  
 30 Pro Trp Val Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Ala Arg Asp Phe Ser Gln  
 115 120 125  
 35 Leu Ala Leu Asp Pro Ser Gly Asn Gln Leu Ile Val Gly Ala Arg Asn  
 130 135 140  
 40 Tyr Leu Phe Arg Leu Ser Leu Ala Asn Val Ser Leu Leu Gln Ala Thr  
 145 150 155 160  
 45 Glu Trp Ala Ser Ser Glu Asp Thr Arg Arg Ser Cys Gln Ser Lys Gly  
 165 170 175  
 50 Lys Thr Glu Glu Glu Cys Gln Asn Tyr Val Arg Val Leu Ile Val Ala  
 180 185 190  
 55 Gly Arg Lys Val Phe Met Cys Gly Thr Asn Ala Phe Ser Pro Met Cys  
 195 200 205  
 60 Thr Ser Arg Gln Val Gly Asn Leu Ser Arg Thr Ile Glu Lys Ile Asn  
 210 215 220  
 65 Gly Val Ala Arg Cys Pro Tyr Asp Pro Arg His Asn Ser Thr Ala Val  
 225 230 235 240  
 70 Ile Ser Ser Gln Gly Glu Leu Tyr Ala Ala Thr Val Ile Asp Phe Ser  
 245 250 255  
 75 Gly Arg Asp Pro Ala Ile Tyr Arg Ser Leu Gly Ser Gly Pro Pro Leu  
 260 265 270  
 80 Arg Thr Ala Gln Tyr Asn Ser Lys Trp Leu Asn Glu Pro Asn Phe Val  
 275 280 285

EP 2 314 309 A2

Ala Ala Tyr Asp Ile Gly Leu Phe Ala Tyr Phe Phe Leu Arg Glu Asn  
 290 295 300

5 Ala Val Glu His Asp Cys Gly Arg Thr Val Tyr Ser Arg Val Ala Arg  
 305 310 315 320

Val Cys Lys Asn Asp Val Gly Gly Arg Phe Leu Leu Glu Asp Thr Trp  
 325 330 335

10 Thr Thr Phe Met Lys Ala Arg Leu Asn Cys Ser Arg Pro Gly Glu Val  
 340 345 350

15 Pro Phe Tyr Tyr Asn Glu Leu Gln Ser Ala Phe His Leu Pro Glu Gln  
 355 360 365

20 Asp Leu Ile Tyr Gly Val Phe Thr Thr Asn Val Asn Ser Ile Ala Ala  
 370 375 380

25 Ser Ala Val Cys Ala Phe Asn Leu Ser Ala Ile Ser Gln Ala Phe Asn  
 385 390 395 400

Gly Pro Phe Arg Tyr Gln Glu Asn Pro Arg Ala Ala Trp Leu Pro Ile  
 405 410 415

30 Ala Asn Pro Ile Pro Asn Phe Gln Cys Gly Thr Leu Pro Glu Thr Gly  
 420 425 430

Pro Asn Glu Asn Leu Thr Glu Arg Ser Leu Gln Asp Ala Gln Arg Leu  
 435 440 445

35 Phe Leu Met Ser Glu Ala Val Gln Pro Val Thr Pro Glu Pro Cys Val  
 450 455 460

Thr Gln Asp Ser Val Arg Phe Ser His Leu Val Val Asp Leu Val Gln  
 465 470 475 480

40 Ala Lys Asp Thr Leu Tyr His Val Leu Tyr Ile Gly Thr Glu Ser Gly  
 485 490 495

45 Thr Ile Leu Lys Ala Leu Ser Thr Ala Ser Arg Ser Leu His Gly Cys  
 500 505 510

Tyr Leu Glu Glu Leu His Val Leu Pro Pro Gly Arg Arg Glu Pro Leu  
 515 520 525

50 Arg Ser Leu Arg Ile Leu His Ser Ala Arg Ala Leu Phe Val Gly Leu  
 530 535 540

55 Arg Asp Gly Val Leu Arg Val Pro Leu Glu Arg Cys Ala Ala Tyr Arg  
 545 550 555 560

EP 2 314 309 A2

5 Ser Gln Gly Ala Cys<sub>565</sub> Leu Gly Ala Arg Asp<sub>570</sub> Pro Tyr Cys Gly Trp<sub>575</sub> Asp  
 Gly Lys Gln Gln<sub>580</sub> Arg Cys Ser Thr Leu<sub>585</sub> Glu Asp Ser Ser Asn<sub>590</sub> Met Ser  
 10 Leu Trp Thr<sub>595</sub> Gln Asn Ile Thr Ala<sub>600</sub> Cys Pro Val Arg Asn<sub>605</sub> Val Thr Arg  
 Asp Gly<sub>610</sub> Gly Phe Gly Pro Trp<sub>615</sub> Ser Pro Trp Gln Pro<sub>620</sub> Cys Glu His Leu  
 15 Asp Gly<sub>625</sub> Asp Asn Ser Gly<sub>630</sub> Ser Cys Leu Cys Arg<sub>635</sub> Ala Arg Ser Cys Asp<sub>640</sub>  
 20 Ser Pro Arg Pro Arg<sub>645</sub> Cys Gly Gly Leu Asp<sub>650</sub> Cys Leu Gly Pro Ala<sub>655</sub> Ile  
 His Ile Ala Asn<sub>660</sub> Cys Ser Arg Asn Gly<sub>665</sub> Ala Trp Thr Pro Trp<sub>670</sub> Ser Ser  
 25 Trp Ala Leu<sub>675</sub> Cys Ser Thr Ser Cys<sub>680</sub> Gly Ile Gly Phe Gln<sub>685</sub> Val Arg Gln  
 30 Arg Ser<sub>690</sub> Cys Ser Asn Pro Ala<sub>695</sub> Pro Arg His Gly Gly<sub>700</sub> Arg Ile Cys Val  
 Gly Lys Ser Arg Glu Gly<sub>710</sub> Arg Phe Cys Asn Gly<sub>715</sub> Asn Thr Pro Cys Pro<sub>720</sub>  
 35 Val Pro Ile Phe Trp<sub>725</sub> Ala Ser Trp Gly Ser<sub>730</sub> Trp Ser Lys Cys Ser<sub>735</sub> Ser  
 40 Asn Cys Gly Gly<sub>740</sub> Gly Met Gln Ser Arg<sub>745</sub> Arg Arg Ala Cys Glu<sub>750</sub> Asn Gly  
 45 Asn Ser Cys<sub>755</sub> Leu Gly Cys Gly Val<sub>760</sub> Glu Phe Lys Thr Cys<sub>765</sub> Asn Pro Glu  
 Gly Cys Pro Glu Val Arg Arg<sub>775</sub> Asn Thr Pro Trp Thr<sub>780</sub> Pro Trp Leu Pro  
 50 Val Asn Val Thr Gln Gly<sub>790</sub> Gly Ala Arg Gln Glu<sub>795</sub> Gln Arg Phe Arg Phe<sub>800</sub>  
 Thr Cys Arg Ala Pro<sub>805</sub> Leu Ala Asp Pro His<sub>810</sub> Gly Leu Gln Phe Gly<sub>815</sub> Arg  
 55 Arg Arg Thr Glu<sub>820</sub> Thr Arg Thr Cys Pro<sub>825</sub> Ala Asp Gly Ser Gly<sub>830</sub> Ser Cys

EP 2 314 309 A2

Asp Thr Asp Ala Leu Val Glu Val Leu Leu Arg Ser Gly Ser Thr Ser  
 835 840 845  
 5 Pro His Thr Val Ser Gly Gly Trp Ala Ala Trp Gly Pro Trp Ser Ser  
 850 855 860  
 10 Cys Ser Arg Asp Cys Glu Leu Gly Phe Arg Val Arg Lys Arg Thr Cys  
 865 870 875 880  
 15 Thr Asn Pro Glu Pro Arg Asn Gly Gly Leu Pro Cys Val Gly Asp Ala  
 885 890 895  
 Ala Glu Tyr Gln Asp Cys Asn Pro Gln Ala Cys Pro Val Arg Gly Ala  
 900 905 910  
 20 Trp Ser Cys Trp Thr Ser Trp Ser Pro Cys Ser Ala Ser Cys Gly Gly  
 915 920 925  
 25 Gly His Tyr Gln Arg Thr Arg Ser Cys Thr Ser Pro Ala Pro Ser Pro  
 930 935 940  
 Gly Glu Asp Ile Cys Leu Gly Leu His Thr Glu Glu Ala Leu Cys Ala  
 945 950 955 960  
 30 Thr Gln Ala Cys Pro Glu Gly Trp Ser Pro Trp Ser Glu Trp Ser Lys  
 965 970 975  
 Cys Thr Asp Asp Gly Ala Gln Ser Arg Ser Arg His Cys Glu Glu Leu  
 980 985 990  
 35 Leu Pro Gly ser Ser Ala Cys Ala Gly Asn Ser Ser Gln Ser Arg Pro  
 995 1000 1005  
 Cys Pro Tyr Ser Glu Ile Pro Val Ile Leu Pro Ala Ser Ser Met  
 1010 1015 1020  
 40 Glu Glu Ala Thr Asp Cys Ala Gly Phe Asn Leu Ile His Leu Val  
 1025 1030 1035  
 45 Ala Thr Gly Ile Ser Cys Phe Leu Gly Ser Gly Leu Leu Thr Leu  
 1040 1045 1050  
 Ala Val Tyr Leu Ser Cys Gln His Cys Gln Arg Gln Ser Gln Glu  
 1055 1060 1065  
 50 Ser Thr Leu Val His Pro Ala Thr Pro Asn His Leu His Tyr Lys  
 1070 1075 1080  
 55 Gly Gly Gly Thr Pro Lys Asn Glu Lys Tyr Thr Pro Met Glu Phe  
 1085 1090 1095

EP 2 314 309 A2

Lys Thr Leu Asn Lys Asn Asn Leu Ile Pro Asp Asp Arg Ala Asn  
 1100 1105 1110

5 Phe Tyr Pro Leu Gln Gln Thr Asn Val Tyr Thr Thr Thr Tyr Tyr  
 1115 1120 1125

10 Pro Ser Pro Leu Asn Lys His Ser Phe Arg Pro Glu Ala Ser Pro  
 1130 1135 1140

Gly Gln Arg Cys Phe Pro Asn Ser  
 1145 1150

15 <210> 23  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

20 <220>  
 <223> oligonukleotid

<400> 23  
 tgcagcacgt cctgtggcat c 21

25 <210> 24  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

30 <220>  
 <223> oligonukleotid

<400> 24  
 gttgcacgtc ttgaactcca c 21

35 <210> 25  
 <211> 1299  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

40 <400> 25  
 atgaaattca agctgcttgc tgagtcctat tgccggctgc tgggagccag gagagccctg 60  
 aggagtagtc actcagtagc agctgacgcg tgggtccacc atgaactgga gtatctttga 120  
 gggactcctg agtgggggtca acaagtactc cacagccttt gggcgcattct ggctgtctct 180  
 ggtcttcatc ttccgctgctc tgggtgtacct ggtgacggcc gagcgtgtgt ggagtgatga 240  
 45 ccacaaggac ttcgactgca atactcgcca gcccgctgc tccaacgtct gctttgatga 300  
 gttcttccct gtgtcccatg tgcgcctctg ggccctgcag cttatcctgg tgacatgccc 360  
 ctactgctc gtggtcatgc acgtggccta ccgggagggt caggagaaga ggcaccgaga 420  
 50 agcccatggg gagaacagtg ggcgcctcta cctgaacccc ggcaagaagc ggggtgggct 480  
 ctggtggaca tatgtctgca gcctagtgtt caaggcgagc gtggacatcg cttttctcta 540  
 tgtgttccac tcattctacc ccaaataat cctccctcct gtggtcaagt gccacgcaga 600  
 55 tccatgtccc aatatagtgg actgcttcat ctccaagccc tcagagaaga acattttcac 660

EP 2 314 309 A2

cctcttcatg gtggccacag ctgccatctg catcctgctc aacctcgtgg agctcatcta 720  
 cctgggtgagc aagagatgcc acgagtgctt ggcagcaagg aaagctcaag ccatgtgcac 780  
 5 aggtcatcac ccccacggta ccacctcttc ctgcaaacia gacgacctcc tttcgggtga 840  
 cctcatcttt ctgggctcag acagtcattc tcctctctta ccagaccgcc cccgagacca 900  
 tgtgaagaaa accatcttgt gaggggctgc ctggactggt ctggcagggt gggcctggat 960  
 10 ggggaggctc tagcatctct cataggtgca acctgagagt gggggagcta agccatgagg 1020  
 taggggcagg caagagagag gattcagacg ctctgggagc cagttcctag tcctcaactc 1080  
 cagccacctg cccagctcg acggcactgg gccagttccc cctctgctct gcagctcggg 1140  
 15 ttccttttct agaatggaaa tagtgagggc caatgccag ggttggaggg aggagggcgt 1200  
 tcatagaaga acacacatgc gggcaccttc atcgtgtgtg gcccactgtc agaacttaat 1260  
 aaaagtcaac tcatttgctg gaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1299

20 <210> 26  
 <211> 273  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

25 <400> 26

Met Asn Trp Ser Ile Phe Glu Gly Leu Leu Ser Gly Val Asn Lys Tyr  
 1 5 10 15

30 Ser Thr Ala Phe Gly Arg Ile Trp Leu Ser Leu Val Phe Ile Phe Arg  
 20 25 30

Val Leu Val Tyr Leu Val Thr Ala Glu Arg Val Trp Ser Asp Asp His  
 35 40 45

Lys Asp Phe Asp Cys Asn Thr Arg Gln Pro Gly Cys Ser Asn Val Cys  
 50 55 60

40 Phe Asp Glu Phe Phe Pro Val Ser His Val Arg Leu Trp Ala Leu Gln  
 65 70 75 80

Leu Ile Leu Val Thr Cys Pro Ser Leu Leu Val Val Met His Val Ala  
 85 90 95

45 Tyr Arg Glu Val Gln Glu Lys Arg His Arg Glu Ala His Gly Glu Asn  
 100 105 110

50 Ser Gly Arg Leu Tyr Leu Asn Pro Gly Lys Lys Arg Gly Gly Leu Trp  
 115 120 125

Trp Thr Tyr Val Cys Ser Leu Val Phe Lys Ala Ser Val Asp Ile Ala  
 130 135 140

55 Phe Leu Tyr Val Phe His Ser Phe Tyr Pro Lys Tyr Ile Leu Pro Pro  
 145 150 155 160

EP 2 314 309 A2

Val Val Lys Cys His Ala Asp Pro Cys Pro Asn Ile Val Asp Cys Phe  
 165 170 175  
 5 Ile Ser Lys Pro Ser Glu Lys Asn Ile Phe Thr Leu Phe Met Val Ala  
 180 185 190  
 Thr Ala Ala Ile Cys Ile Leu Leu Asn Leu Val Glu Leu Ile Tyr Leu  
 10 195 200 205  
 Val Ser Lys Arg Cys His Glu Cys Leu Ala Ala Arg Lys Ala Gln Ala  
 210 215 220  
 15 Met Cys Thr Gly His His Pro His Gly Thr Thr Ser Ser Cys Lys Gln  
 225 230 235 240  
 Asp Asp Leu Leu Ser Gly Asp Leu Ile Phe Leu Gly Ser Asp Ser His  
 20 245 250 255  
 Pro Pro Leu Leu Pro Asp Arg Pro Arg Asp His Val Lys Lys Thr Ile  
 260 265 270  
 25 Leu  
 <210> 27  
 <211> 22  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz  
 30  
 <220>  
 <223> oligonukleotid  
 <400> 27  
 35 ggagtagtca ctcaagtagca gc 22  
 <210> 28  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz  
 40  
 <220>  
 <223> oligonukleotid  
 <400> 28  
 45 gaactcatca aagcagacg 19  
 <210> 29  
 <211> 1528  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 50  
 <400> 29  
 ggaaggcaca ggctgagaa gtctgaggct gagctgggag caaatcccc accccctacc 60  
 tgggggacag ggcaagtgag acctgggtgag ggtggctcag caggaagga aggagaggtg 120  
 55

EP 2 314 309 A2

tctgtgcgtc ctgcacccac atctttctct gtcccctcct tgcctgtct ggaggctgct 180  
 agactcctat cttctgaatt ctatagtgcc tgggtctcag cgcagtgccg atgggtggccc 240  
 5 gtccttgtgg ttcctctcta cctggggaaa taagggtgcag cggccatggc tacagcaaga 300  
 cccccctgga tgtgggtgct ctgtgctctg atcacagcct tgcttctggg ggtcacagag 360  
 catgttctcg ccaacaatga tgtttcctgt gaccaccctt ctaacaccgt gccctctggg 420  
 10 agcaaccagg acctgggagc tggggccggg gaagacgccc ggtcggatga cagcagcagc 480  
 cgcacatca atggatccga ctgcatatg cacaccagc cgtggcaggc cgcgctggtg 540  
 ctaaggccca accagctcta ctgcggggcg gtgttggtgc atccacagtg gctgctcacg 600  
 15 gccgcccact gcaggaagaa agttttcaga gtccgtctcg gccactactc cctgtcacca 660  
 gtttatgaat ctgggcagca gatgttccag ggggtcaaat ccatcccca ccctggctac 720  
 tcccaccctg gccactctaa cgacctcatg ctcatcaaac tgaacagaag aattcgtccc 780  
 20 actaaagatg tcagaccat caacgtctcc tctcattgtc cctctgctgg gacaaagtgc 840  
 ttggtgtctg gctgggggac aaccaagagc cccaagtgc acttccctaa ggtcctccag 900  
 tgcttgaata tcagcgtgct aagtcagaaa aggtgagagg atgcttacc gagacagata 960  
 25 gatgacacca tgttctgctc cgggtgacaaa gcaggtagag actcctgcca gggtgattct 1020  
 ggggggcctg tggctgcaa tggctccctg cagggactcg tgcctgggg agattaccct 1080  
 tgtgccggc ccaacagacc ggggtgtctac acgaacctct gcaagttcac caagtggatc 1140  
 30 caggaaacca tccaggccaa ctctgagtc atcccaggac tcagcacacc ggcacccca 1200  
 cctgctgcag ggacagccct gacactcctt tcagaccctc attccttccc agagatggtg 1260  
 agaatgttca tctctccagc ccctgacccc atgtctcctg gactcagggt ctgcttcccc 1320  
 35 cacattgggc tgaccgtgtc tctctagttg aaccctggga acaatttcca aaactgtcca 1380  
 gggcgggggt tgcgtctcaa tctccctggg gcactttcat cctcaagctc agggcccatc 1440  
 ccttctctgc agctctgacc caaatttagt cccagaaata aactgagaag tggaaaaaaaa 1500  
 40 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1528

<210> 30  
 <211> 293  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 30

Met Ala Thr Ala Arg Pro Pro Trp Met Trp Val Leu Cys Ala Leu Ile  
 1 5 10 15

Thr Ala Leu Leu Leu Gly Val Thr Glu His Val Leu Ala Asn Asn Asp  
 20 25 30

Val Ser Cys Asp His Pro Ser Asn Thr Val Pro Ser Gly Ser Asn Gln  
 35 40 45

EP 2 314 309 A2

Asp Leu Gly Ala Gly Ala Gly Glu Asp Ala Arg Ser Asp Asp Ser Ser  
 50 55 60  
 5 Ser Arg Ile Ile Asn Gly Ser Asp Cys Asp Met His Thr Gln Pro Trp  
 65 70 75 80  
 Gln Ala Ala Leu Leu Leu Arg Pro Asn Gln Leu Tyr Cys Gly Ala Val  
 85 90 95  
 10 Leu Val His Pro Gln Trp Leu Leu Thr Ala Ala His Cys Arg Lys Lys  
 100 105 110  
 Val Phe Arg Val Arg Leu Gly His Tyr Ser Leu Ser Pro Val Tyr Glu  
 115 120 125  
 15 Ser Gly Gln Gln Met Phe Gln Gly Val Lys Ser Ile Pro His Pro Gly  
 130 135 140  
 20 Tyr Ser His Pro Gly His Ser Asn Asp Leu Met Leu Ile Lys Leu Asn  
 145 150 155 160  
 25 Arg Arg Ile Arg Pro Thr Lys Asp Val Arg Pro Ile Asn Val Ser Ser  
 165 170 175  
 His Cys Pro Ser Ala Gly Thr Lys Cys Leu Val Ser Gly Trp Gly Thr  
 180 185 190  
 30 Thr Lys Ser Pro Gln Val His Phe Pro Lys Val Leu Gln Cys Leu Asn  
 195 200 205  
 35 Ile Ser Val Leu Ser Gln Lys Arg Cys Glu Asp Ala Tyr Pro Arg Gln  
 210 215 220  
 Ile Asp Asp Thr Met Phe Cys Ala Gly Asp Lys Ala Gly Arg Asp Ser  
 225 230 235 240  
 40 Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Val Val Cys Asn Gly Ser Leu Gln  
 245 250 255  
 45 Gly Leu Val Ser Trp Gly Asp Tyr Pro Cys Ala Arg Pro Asn Arg Pro  
 260 265 270  
 Gly Val Tyr Thr Asn Leu Cys Lys Phe Thr Lys Trp Ile Gln Glu Thr  
 275 280 285  
 50 Ile Gln Ala Asn Ser  
 290  
 <210> 31  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz  
 55

<220>  
 <223> oligonukleotid  
 <400> 31  
 5 cagaaaaggt gcgaggatg 19

<210> 32  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 10 <213> künstliche Sequenz

<220>  
 <223> oligonukleotid  
 <400> 32  
 15 ctgggatgac tcaggagt g 21

<210> 33  
 <211> 636  
 <212> DNA  
 20 <213> Homo sapiens

<400> 33  
 atgacagaag cagcatcgct tgtccctaag aggccaagga ggctcagagg cagccacaag 60  
 ctgcbagttc tggcatggcc agtggctcgtg gtgggtgaact ttgtttggca gtgcaacggc 120  
 25 agcattgctc acaccttctt ggagctaagc ttcgcctgcc ctggaggaag gtacgcaggc 180  
 agtcgcccag ccccggttgc agggatggac cgcgaccagc agagggcaga aagtgcctgt 240  
 gtccccatt ctcgatcccg gggccccaac ctcccatcgg ctcagtcccc cgcccaatct 300  
 30 ctgccaggcc cggagcttcc ccagaccctt caccacact ccaggctcac tccccgttcc 360  
 tgggcctggg ccccccttgc acgagtccag gcccagccgt cctcgccttc tgcccccccc 420  
 cgtccttcgt tcctgggagc cggccctctc cgcggaccaa gcggccccga gcaggcgcgcg 480  
 35 ccgcccgggg gactccgact cagccccgcg gacctacctc ggccgacagt cgggggttcc 540  
 caagcggcca ctcccggccg gcgccgtccc ctggcggagc cggcgcgctc cctgccgtcc 600  
 gcgcagtctg gcctcgtctg gggccactcc tcgtag 636

40 <210> 34  
 <211> 211  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

45 <400> 34  
 Met Thr Glu Ala Ala Ser Leu Val Pro Lys Arg Pro Arg Arg Leu Arg  
 1 5 10 15

50 Gly Ser His Lys Leu Arg Val Leu Ala Trp Pro Val Val Val Val Val  
 20 25 30

Asn Phe Val Trp Gln Cys Asn Gly Ser Ile Ala His Thr Phe Leu Glu  
 35 40 45

55

EP 2 314 309 A2

Leu Ser Phe Ala Cys Pro Gly Gly Arg Tyr Ala Gly Ser Arg Pro Ala  
 50 55 60  
 5 Pro Val Ala Gly Met Asp Arg Asp Gln Gln Arg Ala Glu Ser Ala Cys  
 65 70 75 80  
 Val Pro His Ser Arg Ser Arg Gly Pro Asn Leu Pro Ser Ala Gln Ser  
 85 90 95  
 10 Pro Ala Gln Ser Leu Pro Gly Pro Glu Leu Ser Gln Thr Pro His Pro  
 100 105  
 15 His Ser Arg Leu Thr Pro Arg Ser Trp Ala Trp Ala Pro Leu Ala Arg  
 115 120 125  
 Val Gln Gly Gln Pro Ser Ser Pro Ser Ala Arg Pro Arg Pro Ser Phe  
 130 135 140  
 20 Leu Gly Ala Gly Pro Leu Arg Gly Pro Ser Gly Pro Glu Gln Ala Pro  
 145 150 155 160  
 25 Pro Pro Gly Gly Leu Arg Leu Ser Pro Arg Asp Leu Pro Arg Pro Thr  
 165 170 175  
 Val Gly Gly Ser Gln Ala Ala Thr Pro Gly Arg Arg Arg Pro Leu Ala  
 180 185 190  
 30 Glu Pro Pro Arg Ser Leu Pro Ser Ala Gln Ser Gly Leu Ala Arg Gly  
 195 200 205  
 35 His Ser Ser  
 210  
 <210> 35  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz  
 40  
 <220>  
 <223> Oligonukleotid  
 <400> 35  
 45 tgctctcact gtggtcctca g 21  
 <210> 36  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz  
 50  
 <220>  
 <223> Oligonukleotid  
 <400> 36  
 55 ttgttaaagc tccagcgcta c 21

EP 2 314 309 A2

<210> 37  
 <211> 969  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

5  
 <400> 37  
 atgaaggact gtaggaacaa tggcaaggat tgtcaaagtg ccctgcaac acgtaggcac 60  
 ctcttctctg aagctgccct gcccccttat cgtctttccc aagggcactt cctcacagcc 120  
 10 ctggggggcc tcatggcggg gccattcatc ctggccaagg acctgtgcct gcagcaggac 180  
 cccctgacac agagctacct catcagcacc attttctttg ctccagcatc tgcattgctcc 240  
 tgcaagctgc ccattcccca gggaggtagc tttgcttttg tggtaatttc tctggccatg 300  
 15 ctctcccttc cctcctggaa ttgccctgag tggacactca gtgccagcca ggtgaacacc 360  
 aactttccag aattcactca gaaatggcag aagaggatcc aagaggggtc tatcatggtc 420  
 acttctctgtg tccggatgct ggtgggcttc tcaggcctga ctggctttct catgggtttc 480  
 20 atctgctcct tggccgttgc tccaactaac tgcctagtgg ccctgcccct cttggattct 540  
 gcaggcaata atgccgggat ccagtggggg atttctgcca tgtattgctt cgtgttgctg 600  
 cttcgcaagg atgagctctg gccatttggt tctccacggc tgcgtttgcc accatcccca 660  
 25 ccccgatgatc ggaggcatgt cccaccccc gtgatcggag gcatgaccct gtttggggtc 720  
 atcactgccg tggggatctc caatctgcag tacgtggaca tgaactgtc caggagcctc 780  
 ttgcctttg gcttctccat ctactgtggg ctcaccattc ccaaccgggt gagcaaaaac 840  
 30 cccgagatgc tccagacagg gattctccag ccggaccagg ttgttcagat gctgctgacc 900  
 atgggcatgt tcatcagtgg atttctgggt tttcttctag acaacacccat ccccgagctc 960  
 cttcaataa 969

35 <210> 38  
 <211> 322  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

40 <400> 38

Met Lys Asp Cys Arg Asn Asn Gly Lys Asp Cys Gln Ser Ala Pro Ala  
 1 5 10 15

45 Thr Arg Arg His Leu Phe Ser Glu Ala Ala Leu Pro Pro Tyr Arg Leu  
 20 25 30

Ser Gln Gly His Phe Leu Thr Ala Leu Gly Gly Leu Met Ala Val Pro  
 35 40 45

50 Phe Ile Leu Ala Lys Asp Leu Cys Leu Gln Gln Asp Pro Leu Thr Gln  
 50 55 60

55 Ser Tyr Leu Ile Ser Thr Ile Phe Phe Ala Pro Ala Ser Ala Cys Ser  
 65 70 75 80

EP 2 314 309 A2

Cys Lys Leu Pro Ile Pro Gln Gly Gly Thr Phe Ala Phe Val Val Ile  
 85 90 95  
 5 Ser Leu Ala Met Leu Ser Leu Pro Ser Trp Asn Cys Pro Glu Trp Thr  
 100 105 110  
 Leu Ser Ala Ser Gln Val Asn Thr Asn Phe Pro Glu Phe Thr Gln Lys  
 115 120 125  
 10 Trp Gln Lys Arg Ile Gln Glu Gly Ala Ile Met Val Thr Ser Cys Val  
 130 135 140  
 Arg Met Leu Val Gly Phe Ser Gly Leu Thr Gly Phe Leu Met Gly Phe  
 145 150 155 160  
 15 Ile Cys Ser Leu Ala Val Ala Pro Thr Asn Cys Leu Val Ala Leu Pro  
 165 170 175  
 20 Leu Leu Asp Ser Ala Gly Asn Asn Ala Gly Ile Gln Trp Gly Ile Ser  
 180 185 190  
 Ala Met Tyr Cys Phe Val Leu Arg Leu Arg Lys Asp Glu Leu Trp Pro  
 195 200 205  
 25 Phe Gly Ser Pro Arg Leu Arg Leu Pro Pro Ser Pro Pro Arg Asp Arg  
 210 215 220  
 30 Arg His Val Pro Thr Pro Val Ile Gly Gly Met Thr Leu Phe Gly Val  
 225 230 235 240  
 Ile Thr Ala Val Gly Ile Ser Asn Leu Gln Tyr Val Asp Met Asn Leu  
 245 250 255  
 35 Ser Arg Ser Leu Phe Ala Phe Gly Phe Ser Ile Tyr Cys Gly Leu Thr  
 260 265 270  
 40 Ile Pro Asn Arg Val Ser Lys Asn Pro Glu Met Leu Gln Thr Gly Ile  
 275 280 285  
 Leu Gln Pro Asp Gln Val Val Gln Met Leu Leu Thr Met Gly Met Phe  
 290 295 300  
 45 Ile Ser Gly Phe Leu Gly Phe Leu Leu Asp Asn Thr Ile Pro Glu Leu  
 305 310 315 320  
 50 Leu Gln

55 <210> 39  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

<220>  
 <223> oligonukleotid  
 5 <400> 39  
 atggcggtgc cattcatcct 20

<210> 40  
 <211> 20  
 10 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

<220>  
 <223> oligonukleotid  
 15 <400> 40  
 caggagggaa gggagagcat 20

<210> 41  
 <211> 1679  
 20 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 41  
 gaggaggcgc gcgtcgccgc cccgcgtccc gcctgcggcc cgcgcccccg gcgtcaccgc 60  
 25 ctctgccccg cctgccccgc tgcctccctg cccgcctacc cgcctaccgg cctaccggcc 120  
 tcccccttg ccggcctgcc gtccttccac gcggagagcc atggagggag tgagcgcgct 180  
 gctggccccg tgccccacgg ccggcctggc cggcggcctg ggggtcacgg cgtgcgccgc 240  
 30 ggccggcgtg ttgctctacc ggatcgcgcg gaggatgaag ccaacgcaca cgatgggtcaa 300  
 ctgctggttc tgcaaccagg atacgctggg gccctatggg aaccgcaact gctgggactg 360  
 tccccactgc gagcagtaca acggcttcca ggagaacggc gactacaaca agccgatccc 420  
 35 cgcccagtac ttggagcacc tgaaccacgt ggtgagcagc gcgcccagcc tgcgcgacct 480  
 ttcgcagccg cagcagtggg tgagcagcca agtcctgctg tgcaagaggt gcaaccacca 540  
 ccagaccacc aagatcaagc agctggccgc cttcgctccc cgcgaggagg gcaggtatga 600  
 40 cgaggaggtc gaggtgtacc ggcatcacct ggagcagatg tacaagctgt gccggccgtg 660  
 ccaagcggct gtggagtact acatcaagca ccagaaccgc cagctgcgcg ccctgttget 720  
 cagccaccag ttcaagcgcc gggaggccga ccagaccac gcacagaact tctcctccgc 780  
 45 cgtgaagtcc ccggtccagg tcatcctgct ccgtgccctc gccttcctgg cctgcgcctt 840  
 cctactgacc accgcgctgt atggggccag cggacacttc gccccaggca cactgtgcc 900  
 cctggccctg ccacctggtg gcaatggctc agccacacct gacaatggca ccaccctgg 960  
 50 ggccgagggc tggcggcagt tgctgggcct actccccgag cacatggcgg agaagctgtg 1020  
 tgaggcctgg gcctttgggc agagccacca gacgggcgtc gtggcactgg gcctactcac 1080  
 ctgcctgctg gcaatgctgc tggctggccg catcaggctc cggaggatcg atgccttctg 1140  
 cacctgcctg tgggccctgc tgctggggct gcacctggct gagcagcacc tgaggccgc 1200  
 55 ctgccttagc tggctagaca cgctcaagtt cagcaccaca tctttgtgct gcctgggttg 1260

EP 2 314 309 A2

cttcacggcg gctgtggcca caaggaaggc aacggggccca cggaggttcc ggccccgaag 1320  
 gtcagagaag cagccatgac tgcgggggga ggacacacgg atgctcaggc ccaggctttg 1380  
 5 ccagggtccga agcggggcccc tctctgtcct gcctcttttc acctgctcac gccctcccac 1440  
 cccccacctta cagccccagg tcctggccca gtccctccac tgcctcgaag agtcagtctg 1500  
 ccctgccttt tcctttcggg caccaccagc catccccgag tgcctgtag ccactcacca 1560  
 10 ctgctgccac ctctctggcc aatggccctt tcaactggct ggtgactgga atgtgggcag 1620  
 cgcccacaca ggctctggcc catggcttcc tactggcagc tccaggcacc ccctctca 1679

15 <210> 42  
 <211> 392  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 42

20 Met Glu Gly Val Ser Ala Leu Leu Ala Arg Cys Pro Thr Ala Gly Leu  
 1 5 10 15

Ala Gly Gly Leu Gly Val Thr Ala Cys Ala Ala Ala Gly Val Leu Leu  
 20 25 30

25 Tyr Arg Ile Ala Arg Arg Met Lys Pro Thr His Thr Met Val Asn Cys  
 35 40 45

30 Trp Phe Cys Asn Gln Asp Thr Leu Val Pro Tyr Gly Asn Arg Asn Cys  
 50 55 60

Trp Asp Cys Pro His Cys Glu Gln Tyr Asn Gly Phe Gln Glu Asn Gly  
 65 70 75 80

35 Asp Tyr Asn Lys Pro Ile Pro Ala Gln Tyr Leu Glu His Leu Asn His  
 85 90 95

40 Val Val Ser Ser Ala Pro Ser Leu Arg Asp Pro Ser Gln Pro Gln Gln  
 100 105 110

Trp Val Ser Ser Gln Val Leu Leu Cys Lys Arg Cys Asn His His Gln  
 115 120 125

45 Thr Thr Lys Ile Lys Gln Leu Ala Ala Phe Ala Pro Arg Glu Glu Gly  
 130 135 140

Arg Tyr Asp Glu Glu Val Glu Val Tyr Arg His His Leu Glu Gln Met  
 145 150 155 160

Tyr Lys Leu Cys Arg Pro Cys Gln Ala Ala Val Glu Tyr Tyr Ile Lys  
 165 170 175

55 His Gln Asn Arg Gln Leu Arg Ala Leu Leu Leu Ser His Gln Phe Lys  
 180 185 190

EP 2 314 309 A2

Arg Arg Glu Ala Asp Gln Thr His Ala Gln Asn Phe Ser Ser Ala Val  
 195 200 205  
 5 Lys Ser Pro Val Gln Val Ile Leu Leu Arg Ala Leu Ala Phe Leu Ala  
 210 215 220  
 Cys Ala Phe Leu Leu Thr Thr Ala Leu Tyr Gly Ala Ser Gly His Phe  
 225 230 235 240  
 10 Ala Pro Gly Thr Thr Val Pro Leu Ala Leu Pro Pro Gly Gly Asn Gly  
 245 250 255  
 15 Ser Ala Thr Pro Asp Asn Gly Thr Thr Pro Gly Ala Glu Gly Trp Arg  
 260 265 270  
 Gln Leu Leu Gly Leu Leu Pro Glu His Met Ala Glu Lys Leu Cys Glu  
 275 280 285  
 20 Ala Trp Ala Phe Gly Gln Ser His Gln Thr Gly Val Val Ala Leu Gly  
 290 295 300  
 25 Leu Leu Thr Cys Leu Leu Ala Met Leu Leu Ala Gly Arg Ile Arg Leu  
 305 310 315  
 Arg Arg Ile Asp Ala Phe Cys Thr Cys Leu Trp Ala Leu Leu Leu Gly  
 325 330 335  
 30 Leu His Leu Ala Glu Gln His Leu Gln Ala Ala Ser Pro Ser Trp Leu  
 340 345 350  
 35 Asp Thr Leu Lys Phe Ser Thr Thr Ser Leu Cys Cys Leu Val Gly Phe  
 355 360 365  
 Thr Ala Ala Val Ala Thr Arg Lys Ala Thr Gly Pro Arg Arg Phe Arg  
 370 375 380  
 40 Pro Arg Arg Ser Glu Lys Gln Pro  
 385 390  
 45 <210> 43  
 <211> 23  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz  
 <220>  
 <223> oligonukleotid  
 50 <400> 43  
 ctacatcaag caccagaacc gcc  
 55 <210> 44  
 <211> 19

<212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

5 <220>  
 <223> oligonukleotid

<400> 44  
 ggacttcacg gcggaggag 19

10 <210> 45  
 <211> 727  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

15 <400> 45  
 aggcagttgc gggttgcagg agttcaggaa aggaggtggg actagagtca acctggaata 60  
 gctctacagt aacaatggca gcctttttgt tgctgggaca tccatacagg caacttagct 120  
 ggtgaaagga ctctggattg gttggcagtc tgcttttttt tttccaaggt gatcacttta 180  
 20 ctgtagaaga aatgagggta acagaaaaga gtgagggaga acaacaactc aagcccaaca 240  
 actctaattgc acccaatgaa gatcaagaag aagaaatcca acagtcagaa cagcatactc 300  
 cagcaaggca gcgaacacaa agagcagaca cacagccatc cagatgtcga ttgccttcac 360  
 25 gtaggacacc tacaacatcc agcgacagaa cgatcaacct tcttgaagtc cttcctgggc 420  
 ctactgagtg gatTTTTcaac ccctatcgat tgcttgcctt ttttgagctt tatcctgaat 480  
 ttcttctggt gtttaaagaa gccttccatg acatatccca ttgtctgaaa gccagatgg 540  
 30 aaaagatcgg actgcccac c atactccacc tcttgcact ctcaccctc tacttctaca 600  
 agtttttctt tctacaatt ctttcccttt ctttctttat tcttcttgta cttctgcttc 660  
 tgctttttat tattgtcttc attctgatct tcttctgatt cttttgtttc aataaacagc 720  
 35 aatgagc 727

40 <210> 46  
 <211> 168  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

40 <400> 46  
 Met Arg Leu Thr Glu Lys Ser Glu Gly Glu Gln Gln Leu Lys Pro Asn  
 1 5 10 15  
 45 Asn Ser Asn Ala Pro Asn Glu Asp Gln Glu Glu Glu Ile Gln Gln ser  
 20 25 30  
 50 Glu Gln His Thr Pro Ala Arg Gln Arg Thr Gln Arg Ala Asp Thr Gln  
 35 40 45  
 Pro Ser Arg Cys Arg Leu Pro Ser Arg Arg Thr Pro Thr Thr Ser Ser  
 50 55 60  
 55 Asp Arg Thr Ile Asn Leu Leu Glu Val Leu Pro Trp Pro Thr Glu Trp  
 65 70 75 80

EP 2 314 309 A2

Ile Phe Asn Pro Tyr Arg Leu Pro Ala Leu Phe Glu Leu Tyr Pro Glu  
85 90 95

5 Phe Leu Leu Val Phe Lys Glu Ala Phe His Asp Ile Ser His Cys Leu  
100 105 110

10 Lys Ala Gln Met Glu Lys Ile Gly Leu Pro Ile Ile Leu His Leu Phe  
115 120 125

Ala Leu Ser Thr Leu Tyr Phe Tyr Lys Phe Phe Leu Pro Thr Ile Leu  
130 135 140

15 Ser Leu Ser Phe Phe Ile Leu Leu Val Leu Leu Leu Leu Phe Ile  
145 150 155 160

Ile Val Phe Ile Leu Ile Phe Phe  
165

20

<210> 47  
<211> 20  
<212> DNA  
<213> künstliche Sequenz

25

<220>  
<223> oligonukleotid

<400> 47  
gctggtgaaa ggactctgga 20

30

<210> 48  
<211> 20  
<212> DNA  
<213> künstliche Sequenz

35

<220>  
<223> oligonukleotid

<400> 48  
tcgctggatg ttgtaggtgt 20

40

<210> 49  
<211> 950  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

45

<400> 49  
gcgagcccgga gcaggcagac gcgcggccgg cggctctgggg gcgcgcccgc tcccgggtccc 60  
caaaatgtga agcggggagg gcggagacgc agagacggcc cggccggggcg ccctcgccgc 120  
cctccggcag ccgcgccgct ccctccgctg cacgcccagg cctgagcagc gaggccaccg 180  
ggccgcgcgc tcccagcttc gctcggacgc ggcttcggcc cgcagagggt tcgtggcccg 240  
gacgcggcga gagctgggcc caggacgggt cgtccggcct cgcccgggc tgctcgcacc 300  
aacaagtttg aacaatgatc accgtcaacc ccgatgggaa gataatggtc agaagatgcc 360

55

EP 2 314 309 A2

5      tggtcacct gagaccctt cggctttttg tcctgggcat cggcttcttc actctctgct      420  
       tcctgatgac gtctctggga ggccagttct cggcccggcg cctggggggac tcgccattca      480  
       ccatccgcac agaagtgatg gggggccccc agtcccgcgg cgtcctgcgc aagatgagcg      540  
       acctgctgga gctgatggtg aagcgcattg acgcactggc caggctggag aacagcagtg      600  
       agctgcaccg ggccggcggc gacctgcact ttcccgcaga caggatgccc cctggggccc      660  
 10     gcctcatgga gcggatccag gctattgccc agaacgtctc cgacatcgct gtgaaggtgg      720  
       accagatcct gcgccacagt ctgctcctgc acagcaaggt gtcagaaggc cggcggggacc      780  
       agtgtgaggg acccagtgac cccaagttcc ctgactgctc aggggaaggtg gcagtggatg      840  
 15     cgtgcccgct ggacctctga cccctgctac gccttctttg ggggtggacgg caccgagtgc      900  
       tccttcctca tctacctcag tgaggtcgag tggttctgcc ccccgtgcc              950

20     <210> 50  
       <211> 181  
       <212> PRT  
       <213> Homo sapiens  
       <400> 50

25     Met Ile Thr Val Asn Pro Asp Gly Lys Ile Met Val Arg Arg Cys Leu  
       1                   5                   10                   15  
       Val Thr Leu Arg Pro Phe Arg Leu Phe Val Leu Gly Ile Gly Phe Phe  
                   20                   25                   30  
 30     Thr Leu Cys Phe Leu Met Thr Ser Leu Gly Gly Gln Phe Ser Ala Arg  
                   35                   40                   45  
       Arg Leu Gly Asp Ser Pro Phe Thr Ile Arg Thr Glu Val Met Gly Gly  
                   50                   55                   60  
       Pro Glu Ser Arg Gly Val Leu Arg Lys Met Ser Asp Leu Leu Glu Leu  
                   65                   70                   75                   80  
 40     Met Val Lys Arg Met Asp Ala Leu Ala Arg Leu Glu Asn Ser Ser Glu  
                   85                   90  
       Leu His Arg Ala Gly Gly Asp Leu His Phe Pro Ala Asp Arg Met Pro  
                   100                   105                   110  
 45     Pro Gly Ala Gly Leu Met Glu Arg Ile Gln Ala Ile Ala Gln Asn Val  
                   115                   120                   125  
 50     Ser Asp Ile Ala Val Lys Val Asp Gln Ile Leu Arg His Ser Leu Leu  
                   130                   135                   140  
       Leu His Ser Lys Val Ser Glu Gly Arg Arg Asp Gln Cys Glu Ala Pro  
                   145                   150                   155                   160  
 55

Ser Asp Pro Lys Phe Pro Asp Cys Ser Gly Lys Val Ala Val Asp Ala  
 165 170 175

5

Cys Pro Leu Asp Leu  
 180

10

<210> 51  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

15

<220>  
 <223> Oligonukleotid

<400> 51  
 agatgcctgg tcaccctgag a 21

20

<210> 52  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

25

<220>  
 <223> Oligonukleotid

<400> 52  
 ggccccccat cacttctgtg 20

30

<210> 53  
 <211> 396  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 53  
 ctgcaagacc gcatcgccac gttcttcttc ccaaaaggca tgatgctcac cacggctgcg 60  
 ctgatgctct tcttcttaca cctgggcatc ttcacagag acgtgcacaa cttctgcatc 120  
 acctaccact atgaccacat gagctttcac tacacggtcg tcctgatggt ctcccagggtg 180  
 atcagcatct gctgggctgc catgggggtca ctctatgctg agatgacaga aaacaatgct 240  
 caacggagcc atgttcttca accgcctgtc cttggagttt ctggccatcg agtaccggga 300  
 ggagcaccac tgaggcctgg ggagtcggaa cagggctaag gagggggaag caaaaggctg 360  
 cctcgggtgt ttaataaag ttgttgttta tttcca 396

45

<210> 54  
 <211> 99  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

50

<400> 54

Met Met Leu Thr Thr Ala Ala Leu Met Leu Phe Phe Leu His Leu Gly  
 1 5 10 15

55

Ile Phe Ile Arg Asp Val His Asn Phe Cys Ile Thr Tyr His Tyr Asp  
 20 25 30

EP 2 314 309 A2

His Met Ser Phe His Tyr Thr Val Val Leu Met Phe Ser Gln Val Ile  
 35 40 45  
 5 Ser Ile Cys Trp Ala Ala Met Gly Ser Leu Tyr Ala Glu Met Thr Glu  
 50 55 60  
 10 Asn Asn Ala Gln Arg Ser His Val Leu Gln Pro Pro Val Leu Gly Val  
 65 70 75 80  
 Ser Gly His Arg Val Pro Gly Gly Ala Pro Leu Arg Pro Gly Glu Ser  
 85 90 95  
 15 Glu Gln Gly  
 <210> 55  
 <211> 22  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz  
 <220>  
 <223> oligonukleotid  
 20  
 <400> 55  
 ccgttgagca ttgttttctg tc 22  
 <210> 56  
 <211> 22  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz  
 <220>  
 <223> oligonukleotid  
 25  
 <400> 56  
 tgctcttctt cttacacctg gg 22  
 <210> 57  
 <211> 539  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 57  
 ggtgccttaa tgtttgtggc atggatgact actgttagca taggtgtact ggttgcccgg 60  
 45 ttcttcaagc cagtttggtc aaaagctttc ttgcttggtg aagcagcttg gtttcaggtg 120  
 catcggatgc tcatgttcac cacaactgtc ctcacctgca ttgcttttgt tatgccgttt 180  
 atatacaggg gaggctggag taggcatgca ggttaccacc catacctcgg ctgtatagtg 240  
 atgacttttg cagttcttca gcctcttctg gcagtcttca ggccacctt acatgaccca 300  
 50 agaaggcaaa tgtttaactg gactcattgg agtatgggaa cagctgctag aataatagca 360  
 gacttaaaac aatctggaaa atgtgggtgc atctctttta aggattggta gattacgcag 420  
 ccataaaaaa gaatgaagtc atgtcttttg tagcaacatg gatgctgctg gaagtgatta 480  
 55 tcctacatga attaatgcag aaacagaaaa tcacatacca catgttctca cttataaat 539

EP 2 314 309 A2

5 <210> 58  
 <211> 133  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 58  
 Met Phe Val Ala Trp Met Thr Thr Val Ser Ile Gly Val Leu Val Ala  
 1 5 10 15  
 Arg Phe Phe Lys Pro Val Trp Ser Lys Ala Phe Leu Leu Gly Glu Ala  
 20 25 30  
 Ala Trp Phe Gln Val His Arg Met Leu Met Phe Thr Thr Thr Val Leu  
 35 40 45  
 Thr Cys Ile Ala Phe Val Met Pro Phe Ile Tyr Arg Gly Gly Trp Ser  
 50 55 60  
 20 Arg His Ala Gly Tyr His Pro Tyr Leu Gly Cys Ile Val Met Thr Leu  
 65 70 75 80  
 Ala Val Leu Gln Pro Leu Leu Ala Val Phe Arg Pro Pro Leu His Asp  
 25 85 90 95  
 Pro Arg Arg Gln Met Phe Asn Trp Thr His Trp Ser Met Gly Thr Ala  
 100 105 110  
 30 Ala Arg Ile Ile Ala Asp Leu Lys Gln Ser Gly Lys Cys Gly Cys Ile  
 115 120 125  
 Ser Phe Lys Asp Trp  
 35 130  
 40 <210> 59  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz  
 <220>  
 <223> oligonukleotid  
 <400> 59  
 45 ttgtggcatg gatgactact 20  
 50 <210> 60  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz  
 <220>  
 <223> oligonukleotid  
 <400> 60  
 55 catcactata cagccgaggt 20

EP 2 314 309 A2

<210> 61  
 <211> 3317  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 61  
 acactgcgct cccatcagct caaagaatac gcatggggac aagcctgggg ggccgtctga 60  
 gagtccccca accctggatc cccacggcag cccccactgt tgggtttttc agtggctggt 120  
 10 gtgccctggg ctggtcacct ctgcattttg ctctgctggg agtttgctcc tggccctcca 180  
 acagcgcctc ctctgtgagg aggaactcct gttcccgtgg ctctgctggc tctggaggct 240  
 ggagttcccg tgctgggccc tcctgggcgg gttctctctt gctgccgcca gtaccctgcc 300  
 15 cctctcgtcc tcctgggtag cctgggagga atggcagaag aaagcagtga agccaggtag 360  
 cagtagcccc gccacccccac caggctctgc tgtaggctgg gctctcaagg cagctgctcc 420  
 aggagggggc ccctaggaag ggactgccac actcctggga gcgttctctg cccctccag 480  
 20 tgcaaatgac cctgggcccc aaggctccga acacccgcc ctctgctcca ggctagcttg 540  
 gctgagcccc atgctttctca aggtgaggag ggcgtccttg aagcctccgg ccaccccaca 600  
 ccaaggagct ttcagggcag gaaatgtgat cgggcagctg atttatctcc ttacctggtc 660  
 25 tttgttcaca gcctggctcc ggccccccac cctgctgcag ggcccaggga cgtctcccca 720  
 ggggtcccca cctcggctct cttgggggga ctgtgctgag cccagctgcc tctgtgagat 780  
 gaagataaga aggcgaagac atgaagggcc tgcttggggg cagtctggct ttcttgagg 840  
 30 ggggctgcac ctggttccct cctccctctc gctggcagcc tgccggggtg tgaggatgaa 900  
 ggggctgtgg ggccggggtg cagggattag agggaggtga ctgccatctc ttctctctca 960  
 tcgtgttttt cacctcttaa gtcaacttta gattctcggg ctgagagttc tctctgacg 1020  
 35 gtggcagggg cctcagatca ccggtgcaga cagggccaga cagggccaat gtggggacc 1080  
 actcagcctg tggcctctgc aggagggagg tcggaggcct cagcagccac cccggccacc 1140  
 tcctgaaaca gtgaatgtcc ttcattttca gctggcaagc tctgatctta caacgaggta 1200  
 40 tggaaactgtt cagaaaactt tcagcagacg ttcgagggaa aacagctcag cttcccatgc 1260  
 cccccacctc tgccaggagc gaccccatat ccccaaaca gaattctggt agcccgggac 1320  
 cacaggggtct tcctgtgcct cccctgccag ctctgcatga ctttgtcacg tacttgagt 1380  
 45 ctggctgaga tgatgctacc gctaccaaac aggtgggagg ccagccccag cccagcccc 1440  
 agccccaccg gggccggagc tcccggtgaa gaagcgtctg cctggttcgc aggtgtccag 1500  
 gacacaccag tcgcctgact cccggtcagg caaacgcaca catcaagttc ttgcaagcca 1560  
 50 gggctctgct ggcattctca agaggagggg gggctctggc cctgaccaca gggctccctt 1620  
 aacaggagga gttacaaact cggcttctct gggggcatcg tgggggtgtc tgcctgccag 1680  
 gagacccac tcctggtcac ggggttccgt cccacacagt ggaggagcc atgcatgatt 1740  
 55 cttggctgaa gaagaacctc cacagctatg tggctctgcc cccagcaggg aagccccac 1800  
 atcagcccta agggaacttc ccaaagctca gcaggtgcct cttctgcca tccgctaggt 1860

EP 2 314 309 A2

5 cttctcttgg cccctctccc aagccttgac ccatagctga cacttctaga aaagtcttta 1920  
 ccgagaaaacg gaccggctgc atgggtggtg aggagggcag ttgccaggg cctggcatca 1980  
 gaggggcctg tggctaaggc tgcctgaaa ttcttaatca ttttacctct gaacttgagg 2040  
 gtttttggtg ttgttttttg aggcagagtc ttgctctgtc acccaggctg gagtgcagtg 2100  
 10 gtgcatctt ggcttactgc aacttccgac tcccaggttc aagcgattct cctgcctcag 2160  
 cctcccagat agctgggact acagaagtgc accaccacac ccggttaatt tttgtatttt 2220  
 tagtagagac ggggtttcac catgttgcc aggctgatct caaactcctg atacaccgcg 2280  
 15 ctggcctct caaagcactg ggattacagg tgtgagccac cgcgcccggc ctttttctg 2340  
 cctcctaac aagtggccag gaattctct cctgcaccgg gtcccagat tgtgtggcaa 2400  
 gccctgcaga tggcacagg gactggttct tcctcgtgga aagccaggcc cggacacctc 2460  
 20 tcgggcatcg cctgttgggg tgaccctccc acaccagcc tggaaacctta gccagctcag 2520  
 cctccgtccg ctgagaaatc aaggtgacct tgtggctcag ccctcagggg gcactacca 2580  
 cacaagagt ccctttcaag acccctgtt cggggctggg gccccagga acggttgggg 2640  
 caccttctg gggccctgtt tttcccagg agcggggcct gggagctgag ggcgtctcat 2700  
 25 ctccccacag gcatctgctg ctgctcctgg ctgccactca cccctgtgag atgctgaggg 2760  
 caggatacct gtctgtgagg ggcgtgggaa aaaggagaa agcctggcag agggttgggg 2820  
 gctaagaagc aaagggcgtg gaagggccac cgtgcacttt tgaagtctct acttgccagt 2880  
 30 ggccaccca cctctccctg ccctcatcca aggacggaca ggctggcag gtggaccgga 2940  
 gctgtggggc agaagcatcc caggcctggc ctgagaggag ggaggccatg gtgaaagtgg 3000  
 aggctgtctg catccacctc cccagccttt gtcaccggga cctcagcctg accccaggcc 3060  
 35 caccacaggc tgctcaccga ggtgggtacc ctgcccaccg ccagctcaga tgcggtgtgt 3120  
 ggactccctt ctctctgggg gtgagcggga gttccctccc ctccacatca ggagctgggg 3180  
 gagagctgga gggccctggg atccccttga ccctggtcat cagccccagc cctgacaggc 3240  
 40 cctgcgtgtg ccatgtgtgg cctgggttg gagctcagca ccctgcggga attctattaa 3300  
 atctccgatt ttatctg 3317

45 <210> 62  
 <211> 129  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 62

50 Met Leu Leu Lys Val Arg Arg Ala Ser Leu Lys Pro Pro Ala Thr Pro  
 1 5 10 15  
 His Gln Gly Ala Phe Arg Ala Gly Asn Val Ile Gly Gln Leu Ile Tyr  
 20 25 30  
 55 Leu Leu Thr Trp Ser Leu Phe Thr Ala Trp Leu Arg Pro Pro Thr Leu  
 35 40 45

EP 2 314 309 A2

Leu Gln Gly Pro Arg Thr Ser Pro Gln Gly Ser Pro Pro Arg Ser Pro  
 50 55 60

5 Trp Gly Asp Cys Ala Glu Pro Ser Cys Leu Cys Glu Met Lys Ile Arg  
 65 70 75 80

10 Arg Arg Arg His Glu Gly Pro Ala Trp Gly Gln Ser Gly Phe Leu Ala  
 85 90 95

Gly Gly Leu His Leu Val Pro Ser Ser Leu Ser Leu Ala Ala Cys Gly  
 100 105 110

15 Val Val Arg Met Lys Gly Leu Trp Gly Arg Gly Ala Gly Ile Arg Gly  
 115 120 125

20 Arg

25 <210> 63  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

30 <220>  
 <223> Oligonukleotid  
 <400> 63  
 cccaaggct ccgaacaccc 20

35 <210> 64  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

40 <220>  
 <223> Oligonukleotid  
 <400> 64  
 cccgatcaca tttcctgccc 20

45 <210> 65  
 <211> 3338  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

50 <400> 65  
 gtaggaagta tatgggtagg gtcagataat atttctgaaa ggaaacaccc aggagtatcc 60  
 caagttaatg acattttaga cctccaaca accacacaag tcagctcctt ggaaagactc 120  
 tggttacttt taaaagcaa accaggagaa tttcataat acctgataac tatgtaagac 180  
 ttggaatatt tgaatttcta ggacatggga ttgtgcaacc attcatttta tcccataata 240  
 ttgaaatctc cctcagataa gcctctcggc acctaataga gttttcttag tgaagggcta 300  
 55 cctttctgtg ggtaacaggg aagggcaaaa taaacaacca aataatatca taatcacgag 360

EP 2 314 309 A2

5           tgtcaatgat tgctggaaca ggtgggggtt ggtcattaaa ttctagttgt ttccactatt   420  
           ccagtaggag ttgtgtgaat gttagcaaaa gaccaggggtg ttacgatctg actgtgtttc   480  
           atcaattgcc ttgacttttg gatgaaatgc gatttgagga catatcatta ttagatttgc   540  
           cacagattcc aatTTTTTtC tctaatatga ggctaaccat gatgtccttt cccaggaagg   600  
 10           acaatctctc ctttatcagg gaaaaatcag taggggcttc ctcaattttc tccttcatcc   660  
           ccaccacaga gtcatagagg tcaagtcctt ttcttgtgaa acctaaaaaa tgcaaattcc   720  
           aaggttgctg ctatggtgta ctaattttgt cacagtgaca tgccctgtca cagggcgtat   780  
           gtgttctggt atacagttga aatattgggt atactattga aatgtttttg tactattgaa   840  
 15           atcccaaata aacttaattc taaaagaagc atgacctcaa cagcctcaca cctacttata   900  
           tctttagtgt ctttctgtct aatgctggca atctaagcat gttccaggca agcaacattc   960  
           aatagcgttt tactgctcca ataagttggt tcaattagca atgtcaaagg cagtcactaa   1020  
 20           atagatagtg tataaccttc atacaatctc gtattatttt ccactaatta ctatagaaaa   1080  
           atcgatgaag tttcattaca atggaataac ttcaatcaca cttcaaaaac tacatacggg   1140  
           agatagccac aacttgctgc tctcaaaaaa cacagagatg gcatctttac tttgtttcaa   1200  
 25           atccccaacc ctggtggcgg tccaaagtta tggcagttat aacccttat gtcattataa   1260  
           ggaggaaggg taaatattaa gtcaacatcc tttaaagcta agagtatgac tacagtgggg   1320  
           tggaatttgg gacttcatgc ccactcctg tttctgttct attttacctt tcctgacctc   1380  
 30           taagccaaca ggagaggggg aagggccaca cttttgtgac ccttggttaa gaattgtgag   1440  
           tttaggaaac aaagatggac ttctgagggg gtagttgagg atgggctgaa ggcacagaag   1500  
           aaaccagctg gtgtgcccct ctccccacta gcagaccctt cttcctcatt gggtcagggc   1560  
 35           aaacaatccc ccaaaaattc aagaaaacta acttagagtt attttctggt attttctttt   1620  
           tccttgatct ggagccaatg cagaaagaaa tctaaagggtg aaggaaaggc agcgttcagc   1680  
           actgagcaag tccatgttgg agaaagttca caggaattg gaaatccttg tcttcgtggt   1740  
 40           tcctggctca gcaggacccc tgtggggcct ctccctctct tgggaaagag attgctctag   1800  
           aaggtttact acaccagtga ggagaagatg agcgcagggg ggattggccg gctgagggcg   1860  
           aaatcaagac tggagccaag tgcgctgagc tctcacatga ggtcctttgc tcctgttccc   1920  
 45           tggaggcata agtggctggg gtagagagaa gcaggggtat ttcttctgtc ctttcttgct   1980  
           tagggattgg ggggtgaaat ctccccgcat ctaaggaaat ttgaaaagac aaactatggc   2040  
           tgcttcttca agcaaaccac ctccaccac tatccagggg ataaaaccg cttgctgctg   2100  
 50           ctaaattatg ccaagagaga acattctgat atttctctc aattctaggc atgacagcgt   2160  
           gacttgggtc ttaaaggcat ggagttttga gttgcagacc taggtttgag tgctgaatct   2220  
           actagcttca ggggtgttaa aaagtttctt aatctctcta aaccttattt ttctcaaaga   2280  
 55           taaaaaactg ggtgtagttg tgagtatagt gaatgcacat agtatgtgcc tttggcatgt   2340  
           taattcacta ttattctgga cataatttct cctaagaaaa aggatgaact aattgcaggg   2400

EP 2 314 309 A2

5 cctagcctaa gctctgagaa gtcattcggt atagcatttc agtccatagt aaacaagaag 2460  
 aatgaggt aagagttaa accagggaag gcatagctgt ggtcaccaa caacctgtta 2520  
 aaggcgagct gtaggcacca aaaacctat tatggactga attgtgttcc tcaaattcat 2580  
 atgttgaagt gctaacccca agtaccaaat gtgactgtat ttggggatag ggtccctgaa 2640  
 10 gaagtcactc agctggaagg agtcatattg gattaggtgt tgggaattgg ctggccaagg 2700  
 gagaaatcaa ggctggaacc aagtgtgaa ctctcacatc aggtcctttg ctctgttcc 2760  
 ctggacccta atccaatatg actggcatct ttatatgaag aggaagaggc accagagggt 2820  
 acacacgcag agaaaaggcc atgtgtggac acagtaagat gacggacatc tgtaagccaa 2880  
 15 ggagggaaac ctcagaagaa accagccttg cctgcacctt gatcttggag gtccagtctc 2940  
 cagaactgtg aaaaaaatga actggtgttg tttaaatccc ccagtcgtgg tattttgtca 3000  
 tgggtggcct agaagacaat atacaacca aaggaatatt ctttccactt tctccctctt 3060  
 20 ccactttata gttttttctc cttcgtttct ttcttttct cttttacttt cttttcttc 3120  
 tcttctttt cctctggttt ttaatttaa ttttaatttt tggccttctt atacctccat 3180  
 ttgcctctcc aggaagctga attccagaca attaatcatt catctcatca gttcagcaaa 3240  
 25 gcaaatgccc tcaatggttt cttttgtgat tcgattatta tgggatcaga atgtatctta 3300  
 ttctctggtg aaaaatgaaa cataaaaatt tcagaaat 3338

30 <210> 66  
 <211> 122  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 66

35 Met Asn Trp Cys Cys Leu Asn Pro Pro Val Val Val Phe Cys His Gly  
 1 5 10 15  
 Gly Pro Arg Arg Gln Tyr Thr Thr Gln Arg Asn Ile Leu Ser Thr Phe  
 20 25 30  
 40 Ser Leu Phe His Phe Ile Val Phe Ser Pro Ser Phe Leu Ser Phe Ser  
 35 40 45  
 45 Leu Leu Leu Ser Phe Ser Ser Leu Leu Phe Pro Leu Val Phe Asn Phe  
 50 55 60  
 Asn Phe Asn Phe Trp Pro Ser Tyr Thr Ser Ile Cys Leu Ser Arg Lys  
 65 70 75 80  
 50 Leu Asn Ser Arg Gln Leu Ile Ile His Leu Ile Ser Ser Ala Lys Gln  
 85 90 95  
 55 Met Pro Ser Met Val Ser Phe Val Ile Arg Leu Leu Trp Asp Gln Asn  
 100 105 110

Val Ser Tyr ser Ser Gly Lys Asn Glu Thr  
 115 120

5  
 <210> 67  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

10  
 <220>  
 <223> oligonukleotid

<400> 67  
 ctaaaggtga aggaaaggc 19

15  
 <210> 68  
 <211> 17  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

20  
 <220>  
 <223> oligonukleotid

<400> 68  
 cgctcatcct ctcctca 17

25  
 <210> 69  
 <211> 1119  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 69

30  
 tcaccctcct ggccaattgt gttgcacctt gggcactgaa tcacatgagc cgtcgactaa 60  
 gccagatgct tctcatgttc ctactggcaa cctgccttct ggccatcata tttgtgcctc 120  
 aagaaatgca gaccctgcgt gtggttttgg caaccctggg tgtgggagct gcttctcttg 180  
 gcattacctg ttctactgcc caagaaaatg aactaattcc ttccataatc aggtacaaaa 240  
 gtttatgtgt gctctgtcat tctcaaatg gacctgtctc aaccaattga cacttaacaa 300  
 gggaaaaaaaa tccaagacaa gttagttaaa aaacaatcaa atgtaatagt cataaaaaa 360  
 acaaattaca gcccaagttt atatcaagct gactttgttc cagacgctgc attaagtctt 420  
 40  
 ttaatgcagt atcccatgta ctttctgaac cacctgaaag gttgatgta aggaaaatag 480  
 cattttgtaa atgataaaaa tgtgtctaat tcacttgtga atctaaaata aattgctagc 540  
 aaataagaga aaatttcaaa agcaagagta tgttatcacc tccatgtggt taagtgtc 600  
 45  
 tccataatca cagcaaatg ataatcaca aattatatgt atgattttta acaacttttc 660  
 ctctgttgct gtttttactc caaggggaag agctactgga atcactggaa actttgctaa 720  
 tattggggga gccctggcct ccctcatgat gatcctaagc atatattctc gaccctgcc 780  
 50  
 ctggatcatc tatggagtct ttgccatcct ctctggcctt gttgtcctcc tccttcctga 840  
 aaccaggaac cagcctcttc ttgacagcat ccaggatgtg gaaaatgagg gagtaaatag 900  
 cctagctgcc cctcagagga gctctgtgct ataggtctgt gctgaggaaa gcaaacacc 960  
 55  
 atttagggct accatcccc aaaaaggcct agatctgggc tattcccatg tagtcagtgc 1020

5 ctttgccttt ggtgtatcct catcccttcc acagtgacct catacatccc ctgagcctca 1080  
 ctgatcaca cagaccatct ctgcccagcc tgtccagga 1119

10 <210> 70  
 <211> 97  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 70

Met Ile Phe Asn Asn Phe Ser Ser Val Ala Val Phe Thr Pro Arg Gly  
 1 5 10 15

Arg Ala Thr Gly Ile Thr Gly Asn Phe Ala Asn Ile Gly Gly Ala Leu  
 20 25 30

Ala Ser Leu Met Met Ile Leu Ser Ile Tyr Ser Arg Pro Leu Pro Trp  
 35 40 45

Ile Ile Tyr Gly Val Phe Ala Ile Leu Ser Gly Leu Val Val Leu Leu  
 50 55 60

Leu Pro Glu Thr Arg Asn Gln Pro Leu Leu Asp Ser Ile Gln Asp Val  
 65 70 75 80

Glu Asn Glu Gly Val Asn Ser Leu Ala Ala Pro Gln Arg Ser Ser Val  
 85 90 95

30 Leu

35 <210> 71  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

40 <220>  
 <223> oligonukleotid

<400> 71  
 ttctggccat catatttggtg c 21

45 <210> 72  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

50 <220>  
 <223> oligonukleotid

<400> 72  
 agtgattccc agtagctctt c 21

55 <210> 73  
 <211> 2837  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

## EP 2 314 309 A2

<400> 73  
 5    atatacactc ctaggaata tgcagtaaga tggatttgtt gtctaaaggt taaactcttt   60  
       ttccaacaga tggatctagg ccgataggag gattcactgc ttctcatacc tccagtgaag   120  
       atgcagataa agtgggatgt tgtaaagtga cttcatttta atcaggaaga agctgctatg   180  
       gtgaatttaa aacttgtaat gccattagat gagcttctag cacagtttca gtcattgttac   240  
 10    catgaggatt ggtgtgacct gttccatatt ccgtgggtcca ttatttggtg ctgaaagaga   300  
       ccatctacct cctagaagtg tgtgggtggg ctcttccaaa tactcctgaa ggaaacttta   360  
       cttctcctgg ctatgatgga gtcaggaatt actcgagaaa cctaaactgt gaatggactc   420  
 15    tcagcaatcc aaatcagggg aattcatcta tttatattca ttttgaagat ttttacctag   480  
       aaagtcacca agactgtcaa tttgatgtcc ttgagtttcg agtggggttg ttaagagcct   540  
       ggtaagaagt gcaagattga caaaggtaag gttagtagcg gaggtaagtg aaagcttgaa   600  
 20    tataggaaac cttggaccac ttgccattgc agtggataaa attttcaaga tttcgttgaa   660  
       tttgaaagtc aaagattcca ttttaaagcc attgactacc attgtccagt cgctattggg   720  
       gccaggccat gttacaaagg atattgaacg tttgggctta atgtgagggc ttgtgacctc   780  
 25    gagtctggag gttgcaaggg agacagccaa gtgatgtgtc atggggaaac cttcttcagg   840  
       tggattttga ggcttactg caatactagc ttctgtttgc tgctgcaaca aattattatt   900  
       attattatta ttattattat tattattatt ttcagatgga gtctcgtctt gtcactcagg   960  
 30    ctggagtgca gtgggtgcgat ctcagctcgt tgcaagctcc gccttgtggg ttcattgcat   1020  
       tctcgtgcct cagcctccca agtagctggg actacaggaa cccgccacca cacctggcta   1080  
       atgtttcgtg tttttagtag aggtgggggt tcatcgtggt agccaggatg gtctcggctt   1140  
       cctgacctag tgattcacct gtcttggcct cccaaagttc tgggattaca ggcgtgagcc   1200  
 35    acacacttag tgtctttaa caacatatat gtattctctc acagttctgg aggccagaat   1260  
       tctaaattcc ctcccactga gtcaagggtg gagcagggca agtgccttcg gaggctctgt   1320  
       gggagaatcc atttcctggc tctggaggca gcctgcactc ctcgactttt gatgccctcc   1380  
 40    ttgaatgact ccaatttctc gcttccatca ctacacctc caccactctc ccatcacctg   1440  
       ctctgctctt acaaggatca gtgagtacat caacttgcca cctaaagaag ccgggataat   1500  
       cttccctgcc aaaggtcctt aacttcatta catctgcaaa gcttctttta ccatataagg   1560  
 45    tgcaccgggt acttcttgag cattgggatg atctgcttca cctccagtca cacagcttcc   1620  
       aggcactggg agtggtcctc ctgcaggatg ttcagcttcg acttggccag agaaatggaa   1680  
       tggttgcatc acttatctac gtaaacaatt gaagaattgt ctgaaagaaa agcagaagga   1740  
 50    acatctgaag gaacacctga tgaggctgca cccttggcgg aaagaacacc tgacatggct   1800  
       gaaagcttgg tggaaaaacc acctgatgag gctgcacctt tgggtggaggg aacagctgac   1860  
       aaaattcaat gtttggggaa agcaacatct ggaaagtttg aacagtcagc agaagaaaca   1920  
 55    cctaagaaaa ttatgaggac tgcaaaagaa acatctaaga aatttgcatt gccagcaaaa   1980

EP 2 314 309 A2

5 gaaagaccta ggaagatcac atgggaggaa aaataaacat ctgtaaagac tgaatgcgtg 2040  
 gcaggagtaa tacctaataa aactgaagtt ttggaaaaag gaacatctaa gatgctcacg 2100  
 10 tgtcctacaa aagaaacatc tacaaaagca agtacaaatg tggatgtgag ttctgtagag 2160  
 tctatattca gagtctcacc ctgtcaccca ggctggaatg caatggcacg atctcggctc 2220  
 actgcaacct ccacctcca gaaggaagca acaaagacag caactgaaca acaagaaaat 2280  
 15 gatattggaa ttattgaatg agcgccataa gatctaacaa ataagatgcc cacatcagag 2340  
 tcaggacaaa aagaagatac gaaatcacct tcagtttctg aggtcacagc tatggatgtg 2400  
 gaagagatag gaaaggcctc accacttaag atagaagcag cagctgcata gtggtaacag 2460  
 caatgagtg atgtcaaaag acagattcaa ctagcctatc aatattcttg ggtgcagttc 2520  
 20 cttctcatga aagagcaagg gaacttaaaa aatatcactg tgaacaactt acagcaaaaa 2580  
 taaaacaaat gaaaataag ttttgggtac tacaaaagga actatcagaa gcaaaaataa 2640  
 aattgcagta agtgaatcaa aaggttaaat gggacaaga gctctgcagt gtgagcttgg 2700  
 25 aatgaagttg ataatagtga gaccttgttg gtacaagact atgtaacaca acctgcactt 2760  
 ctcaacaaaa aattgctttt ctgacttctg cactcagtag gtatctttgg aaaataatct 2820  
 cctattggta ctgaggc 2837

<210> 74  
 <211> 102  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 74

Met Cys His Gly Glu Thr Phe Phe Arg Trp Ile Leu Arg Leu His Cys  
 1 5 10 15

Asn Thr Ser Phe Leu Leu Leu Leu Gln Gln Ile Ile Ile Ile Ile Ile  
 20 25 30

Ile Ile Ile Ile Ile Ile Ile Phe Arg Trp Ser Leu Ala Leu Ser Leu  
 35 40 45

Arg Leu Glu Cys Ser Gly Ala Ile Ser Ala Arg Cys Lys Leu Arg Leu  
 50 55 60

Val Gly Ser Cys His Ser Arg Ala Ser Ala Ser Gln Val Ala Gly Thr  
 65 70 75 80

Thr Gly Thr Arg His His Thr Trp Leu Met Phe Arg Ile Phe Ser Arg  
 85 90 95

Gly Gly Val Ser Ser Cys  
 100

<210> 75  
 <211> 21

	<212> DNA		
	<213> künstliche Sequenz		
5	<220>		
	<223> oligonukleotid		
	<400> 75		
	catctacctc ctagaagtgt g		21
10	<210> 76		
	<211> 21		
	<212> DNA		
	<213> künstliche Sequenz		
15	<220>		
	<223> oligonukleotid		
	<400> 76		
	cactcgaaac tcaaggacat c		21
20	<210> 77		
	<211> 5868		
	<212> DNA		
	<213> Homo sapiens		
25	<400> 77		
	gatctctccc atgaagtgac caggatagag aagcaccaga accgccaaaa gtatgggctg		60
	tgcgtcatct tcctttcctg taccatgatg cccaacttta aagagctgat ccatttcgag		120
	gtcagcatcg gtcactatgg gaacaagatg gacctgaatt acaagcctct agtctcaagc		180
30	acaccgtaca gcccagtgat atatgatggg aacatctacc attatgtgcc ctggtacaac		240
	accaagcctg tcgtggccgt gacctccaac tggggaggacg tcagcttccg catgaactgc		300
	ctcaacctcc tccacttac tcgggaccgc ctgaaagcca acctggacac cctgaaatcc		360
35	acgcggaatc cgaaggatcc agctctcctc taccagtggg agaaactgct gagggagctg		420
	gcagaggact gcaagcggc tctgccctgc atgacctatc agcccaaagc caccagcctg		480
	gacaggaaga ggtggcagct ccgcagcctc ctctgcagg aactggcca aaaggccaag		540
40	caagccaagc ccaaggacat ggtggccaca gcggaggact ggctgtaccg cctcaacacc		600
	gtgctcccctg agccccagat gggcctccct gacgtgatga tttggctggg ggccaaggag		660
	cagcgagtgg cctatgcaca gtaccagag ggtgaaggac agaaggatgt gctcccagct		720
45	cacctccggg tctgcatgtg gcttggcaat gtcacagaca gcaaggacct gcagctgctc		780
	cgccagggtg acacagcggg gtacgccgag atggtgagtg tatgagaatc aggccaagta		840
	taaagaccag tgggggcagc aggggctgta tcaactcccc aacttctcgg atgtcatggg		900
50	gaacaagacc ctccccatga cggatttcca accaccctg ggatggcact ggcaggacag		960
	ctggacagtg gaacctcaga gaaggctcct cctggacata gacatcaaca agagccaggt		1020
	gctggaggag gtatatgaga accagggccg tgacaccaga ggggcctggg ggcctgccgc		1080
55	catcccaaac acagacgtga atggacagcc catggaggcc cgggagaacg tgaagtgcc		1140
	ccaaggctgg cactttaaga aggactgggt ggtggagctg aaccacgcag tggacagtaa		1200

EP 2 314 309 A2

5  
 10  
 15  
 20  
 25  
 30  
 35  
 40  
 45  
 50  
 55

gggctgggag tatggagtgg ggatcccacc gtcgggctg cccaggtct ggagcccgg 1260  
 ggagaagacc taccactcgt gccgccgccg gcgctgggcg cgtgtgctc tcaggaacca 1320  
 tggggagctg agccacgagc aggagaccct ctccttctg cagctgggcc tggccaaggg 1380  
 cgaggaggag ggctgggagt atgacacctt cggctccaag ttccacctca accctcagcc 1440  
 ccagagccgg ttccgccgcc gctgctggcg ccgcaggctg gcccccaaca aggacaaggg 1500  
 catcgcgccc atattcctcc tggaggggtc cttggctatg gatctgaaat accacgctgg 1560  
 gaaggaagag gacagcaaga catggccatg gggctctggac agacagttca gggacccccca 1620  
 gaggcaggac acccggcccc ccaacttggc cttcatctac tgcacctta ataagccccca 1680  
 ctactaccag ctcttctgct acatctacca ggcccggaac ctggtgtcca atcagatcct 1740  
 gacattccaa gggcccttca ttcgggtggt cttcctgaac cacagccagt gcacccaaac 1800  
 cctgaggagc tctgcaggcc ccacatgggc ccagacactc atcttccagc acctccttct 1860  
 gtacgagaac ccacaggaca ccaagagag cccaccgctt gtggtgctgg agctgtggca 1920  
 gcgtgacttc tggggcaagg agagcttgtg gggacggagc gtgtggcccc caatggtctg 1980  
 gctggatctc caggaccgga tcctgcccc catgaggtgg catccccttg taaaggagt 2040  
 ggggaaggaa gagggcgaga tcttggcatc ctgtgagctg atcctcaga ctgagaagct 2100  
 tggagagaag cagctgccta tcttaagcgt tccctggaag aatggggcat acacactccc 2160  
 caagagcatc cagcccacga taaagaggat ggccattgag gtgctggcga tgtgggatgg 2220  
 ggacggtggg caggacaggc gggggtggtc tggagtgcgc tgcagccttc tgctggtcct 2280  
 ccctgactac tggatccaaa gctcacacc cgaaaaagac tacctgggag gtggagggag 2340  
 acaggagaga aacgaagagg ttctggtgta aactggaaa tcattttacc acaaacctct 2400  
 gcagtgagga gtaggcaaag ggctgtagca tgcatgatca cttgtgggac tcacgctgcc 2460  
 cctgcgcagt agcaactact ttgcagagaa ggaatatagag gctccaagag ataacacatt 2520  
 ccacgcacag tgatgcaggg actaactgac agggccattt aggcccagcc ctgtctgact 2580  
 gcagatgcca ggatgttgct cacctctctt ctgagagtag catgagggtc ctcatcaga 2640  
 agctgtgtgc cctgccgcaa atgtggcaa gagcacaaga cggtcaggcc tctgggactg 2700  
 aaggcttccc caagatcagg caacttggct ggttcccgct ttaggccccg aggaggccca 2760  
 aagtcagggt gcagctattt cctggcagga tgccaggta ctgaatggcc atggggtcct 2820  
 caatgagcta gacggcacag gggccctgag aaatccaggc acttctgct tcttcaggcc 2880  
 tcagaggcag tcggcttcag gaactcctac ctgagaactg atgaggccag acaaggcagc 2940  
 gggtgaggag gggcaatgcc tgcgggctat ggaggtcagt ggaggatgca gccagtggcc 3000  
 agaggtcacc tccctcatgg gttgggggac agcgtcccag ccccgagggc aagcactgat 3060  
 ccctcacagg acggggaagc ctgtccttgt ggccttcag aactggctc ctctgcagcc 3120  
 ccattccctg gccctgcagg ctctgctgc accgctattg cccctcagcc cccttctctg 3180  
 gccaggaccc cattacagag gcgctgcctg cccctgttcc tgccctcctt ctttgttctg 3240

EP 2 314 309 A2

5 gtagatcctg gcctggggcc ttcggaacat gaagaaggcg agctcccccc agctcctggt 3300  
 ggaattcggg gaagagtccc tgaggacaga acccatcagg gactttcaga ccaaccccaa 3360  
 cttccccgag tctgagtctg tcctagtcct cacagtgtc atgccgacgg aggaggccta 3420  
 tgactgccc ctctgtgtga aggtggtaga caactgggcc ttcggccagc agaccgtgac 3480  
 10 gggccaggcc aacatcgact tcctccagcc ctacttctgt gaccctggg ctcaagacta 3540  
 tatgcacca aagcttcaa cgctgtctga gaagaagcac caagacttcc taggctacct 3600  
 ctacagaaag ttctggttca agtccagtaa agcagaggat gagtatgagc atgagggtgga 3660  
 ctggtggagc aagctgttct gggccacaga tgagcacaag tccctgaagt acaagtacaa 3720  
 15 agactaccac accctcaagg tgtatgagtg tgagctggag gccgtgccag ccttccaggg 3780  
 cctgcaggac ttctgccaga cttcaaaact ctaccaggag cagcccaagt tggacagccc 3840  
 cggtgtaggg gagttcaagg gccttttccg catctacccc tttcctgaga atccagaagc 3900  
 20 cccaaagccc ccgctgcagt tcttggtttg gccagagaga gaggacttcc cccagccgtg 3960  
 cttggtgctg gtgtacatgg tacgagccat caacctgcag ccccaggact acaatggcct 4020  
 gtgtgaccct tatgtgatcc tgaaactggg caagacagag cttggcaacc gggacatgta 4080  
 25 ccagcccaac actctggatc ccatctttgg catgatgttt gaactcacct gcaacatacc 4140  
 cctggagaag gacctagaga tccagctcta tgacttcgac ctattttcac ctgatgataa 4200  
 gataggaacc acagtcacg acctgaaaa ccgactccta tctggctttg gagctcattg 4260  
 30 tgggctctcc aaatcctact gccagtcagg gccctttaga tggcgggatc agatgcccc 4320  
 aagctacctc ctagaacgct atgccaagcg gaaagggcta cctccgcctc tgttcagtec 4380  
 tgaggaagat gctgttttct ataatgggaa aaagttcaag ctgcaaagct ttgagcccaa 4440  
 35 aaccctact gttcatggtt tgggaccaa gaaggaacgc cttgcactgt acctcctgca 4500  
 caccagggg ctggtacctg agcacgtgga gaccgcaca ctgtacagcc acagccagcc 4560  
 aggcacgac cagggaaagg tgcaaatgtg ggtggacatc tcccccaaga agctggggcc 4620  
 40 tcctggcccc caagtcaaca tcaaccccag aaagcctaaa cggtatgagc tgcgatgcat 4680  
 catctggaag actgccaatg tggacctggt ggatgacaat ttaagtagag agaagacgag 4740  
 cgacatctac atcaaaggt ggttatacgg gctggagaag gacatgcaga agacagacat 4800  
 45 ccaactaccac tcgctgactg gggaggccga cttcaactgg cggttcatct ttacatgga 4860  
 ctacctggcg gcggagcgca cgctgtgtcca gagccagaag gattacatat ggagcctgga 4920  
 tgccacgtcc atgaagttcc cagcccgact tatcatccag gtctgggaca atgacatctt 4980  
 50 tcccccgac gacttctag gggctctgga gctggatttg tctgacatgc ccctcccggc 5040  
 tcggcacgcc aagcagtgtc ccatcaggat gatggacgcc gaccccaagt ggccctatct 5100  
 catccaatac aagcatttct ccctctttaa gaagaagact gtgactggct ggtggccttg 5160  
 55 ccaggtcctc gatggtggca aatggcgctt gtcgggcaag gtgaagatga gcctggagat 5220  
 tctgtcagag aaggaagcct taatcaagcc agccgggcca ggccagtcgg aaccacaacca 5280

EP 2 314 309 A2

gtacccaca cttcatcctc ccctacgcac caacacctct ttcacgtggc tgcggtcacc 5340  
 agttcaaac ttctgctata ttttctggaa acgctatcgc ttcaaactca tagcctttat 5400  
 5 ggtcatatcg attatagcac ttatgctggt taacttcac tattcagctc cgcactattt 5460  
 ggcatgagc tggatcaaac ctcaacttca gctgtatcct cccattaaaa tattcaatat 5520  
 10 catcaattca ctaaacacca gcaacgccag ctcttccatc cttcccaccc aggatccaaa 5580  
 cctaaagcct acaatagacc atgagtggaa actccacca ggaccacaa atcacctgag 5640  
 tgatattttc ccagaacttc cagccccagg agactaatta gtccatgctg cctggctttc 5700  
 15 ctctgctac caacagccct ccccttgggc tggctaccag ttctttggtt ctatcttcta 5760  
 gaatatatgc aagatgctag gaatattctg gctattgtgt tcagaaatca ctttcaacaa 5820  
 gacgagcaga gctgtaattt tccactgaaa taaacaagtt ctataaca 5868

20 <210> 78  
 <211> 802  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 78

25 Met Lys Lys Ala Ser Ser Pro Gln Leu Leu Val Glu Phe Gly Glu Glu  
 1 5 10 15

30 Ser Leu Arg Thr Glu Pro Ile Arg Asp Phe Gln Thr Asn Pro Asn Phe  
 20 25 30

Pro Glu Ser Glu Ser Val Leu Val Leu Thr Val Leu Met Pro Thr Glu  
 35 40 45

40 Glu Ala Tyr Ala Leu Pro Leu Val Val Lys Val Val Asp Asn Trp Ala  
 50 55 60

Phe Gly Gln Gln Thr Val Thr Gly Gln Ala Asn Ile Asp Phe Leu Gln  
 65 70 75 80

45 Pro Tyr Phe Cys Asp Pro Trp Ala Gln Asp Tyr Met His Pro Lys Leu  
 85 90 95

Pro Thr Leu Ser Glu Lys Lys His Gln Asp Phe Leu Gly Tyr Leu Tyr  
 100 105 110

Arg Lys Phe Trp Phe Lys Ser Ser Lys Ala Glu Asp Glu Tyr Glu His  
 115 120 125

50 Glu Val Asp Trp Trp Ser Lys Leu Phe Trp Ala Thr Asp Glu His Lys  
 130 135 140

55 Ser Leu Lys Tyr Lys Tyr Lys Asp Tyr His Thr Leu Lys Val Tyr Glu  
 145 150 155 160

EP 2 314 309 A2

Cys Glu Leu Glu Ala Val Pro Ala Phe Gln Gly Leu Gln Asp Phe Cys  
 165 170 175  
 5 Gln Thr Phe Lys Leu Tyr Gln Glu Gln Pro Lys Leu Asp Ser Pro Val  
 180 185 190  
 Val Gly Glu Phe Lys Gly Leu Phe Arg Ile Tyr Pro Phe Pro Glu Asn  
 195 200 205  
 10 Pro Glu Ala Pro Lys Pro Pro Leu Gln Phe Leu Val Trp Pro Glu Arg  
 210 215 220  
 15 Glu Asp Phe Pro Gln Pro Cys Leu Val Arg Val Tyr Met Val Arg Ala  
 225 230 235 240  
 Ile Asn Leu Gln Pro Gln Asp Tyr Asn Gly Leu Cys Asp Pro Tyr Val  
 245 250 255  
 20 Ile Leu Lys Leu Gly Lys Thr Glu Leu Gly Asn Arg Asp Met Tyr Gln  
 260 265 270  
 25 Pro Asn Thr Leu Asp Pro Ile Phe Gly Met Met Phe Glu Leu Thr Cys  
 275 280 285  
 Asn Ile Pro Leu Glu Lys Asp Leu Glu Ile Gln Leu Tyr Asp Phe Asp  
 290 295 300  
 30 Leu Phe Ser Pro Asp Asp Lys Ile Gly Thr Thr Val Ile Asp Leu Glu  
 305 310 315 320  
 35 Asn Arg Leu Leu Ser Gly Phe Gly Ala His Cys Gly Leu Ser Lys Ser  
 325 330 335  
 Tyr Cys Gln Ser Gly Pro Phe Arg Trp Arg Asp Gln Met Pro Pro Ser  
 340 345 350  
 40 Tyr Leu Leu Glu Arg Tyr Ala Lys Arg Lys Gly Leu Pro Pro Pro Leu  
 355 360 365  
 45 Phe Ser Pro Glu Glu Asp Ala Val Phe Tyr Asn Gly Lys Lys Phe Lys  
 370 375 380  
 Leu Gln Ser Phe Glu Pro Lys Thr Pro Thr Val His Gly Leu Gly Pro  
 385 390 395 400  
 50 Lys Lys Glu Arg Leu Ala Leu Tyr Leu Leu His Thr Gln Gly Leu Val  
 405 410 415  
 55 Pro Glu His Val Glu Thr Arg Thr Leu Tyr Ser His Ser Gln Pro Gly  
 420 425 430

EP 2 314 309 A2

Ile Asp Gln Gly Lys Val Gln Met Trp Val Asp Ile Phe Pro Lys Lys  
 435 440 445

5 Leu Gly Pro Pro Gly Pro Gln Val Asn Ile Asn Pro Arg Lys Pro Lys  
 450 455 460

10 Arg Tyr Glu Leu Arg Cys Ile Ile Trp Lys Thr Ala Asn Val Asp Leu  
 465 470 475 480

15 Val Asp Asp Asn Leu Ser Arg Glu Lys Thr Ser Asp Ile Tyr Ile Lys  
 485 490 495

Gly Trp Leu Tyr Gly Leu Glu Lys Asp Met Gln Lys Thr Asp Ile His  
 500 505 510

20 Tyr His Ser Leu Thr Gly Glu Ala Asp Phe Asn Trp Arg Phe Ile Phe  
 515 520 525

25 Thr Met Asp Tyr Leu Ala Ala Glu Arg Thr Cys Val Gln Ser Gln Lys  
 530 535 540

Asp Tyr Ile Trp Ser Leu Asp Ala Thr Ser Met Lys Phe Pro Ala Arg  
 545 550 555 560

30 Leu Ile Ile Gln Val Trp Asp Asn Asp Ile Phe Ser Pro Asp Asp Phe  
 565 570 575

Leu Gly Val Leu Glu Leu Asp Leu Ser Asp Met Pro Leu Pro Ala Arg  
 580 585 590

35 His Ala Lys Gln Cys Ser Ile Arg Met Met Asp Ala Asp Pro Lys Trp  
 595 600 605

40 Pro Tyr Phe Ile Gln Tyr Lys His Phe Ser Leu Phe Lys Lys Lys Thr  
 610 615 620

Val Thr Gly Trp Trp Pro Cys Gln Val Leu Asp Gly Gly Lys Trp Arg  
 625 630 635 640

45 Leu Ser Gly Lys Val Lys Met Ser Leu Glu Ile Leu Ser Glu Lys Glu  
 645 650 655

Ala Leu Ile Lys Pro Ala Gly Arg Gly Gln Ser Glu Pro Asn Gln Tyr  
 660 665 670

50 Pro Thr Leu His Pro Pro Leu Arg Thr Asn Thr Ser Phe Thr Trp Leu  
 675 680 685

55 Arg Ser Pro Val Gln Asn Phe Cys Tyr Ile Phe Trp Lys Arg Tyr Arg  
 690 695 700

EP 2 314 309 A2

Phe Lys Leu Ile Ala Phe Met Val Ile Ser Ile Ile Ala Leu Met Leu  
 705 710 715 720  
 5 Phe Asn Phe Ile Tyr Ser Ala Pro His Tyr Leu Ala Met Ser Trp Ile  
 725 730 735  
 Lys Pro Gln Leu Gln Leu Tyr Pro Pro Ile Lys Ile Phe Asn Ile Ile  
 740 745 750  
 10 Asn Ser Leu Asn Thr Ser Asn Ala Ser Ser Ser Ile Leu Pro Thr Gln  
 755 760 765  
 15 Asp Pro Asn Leu Lys Pro Thr Ile Asp His Glu Trp Lys Leu His Pro  
 770 775 780  
 Gly Pro Thr Asn His Leu Ser Asp Ile Phe Pro Glu Leu Pro Ala Pro  
 785 790 795 800  
 20 Gly Asp  
 25 <210> 79  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> künstliche sequenz  
 <220>  
 <223> oligonukleotid  
 30 <400> 79  
 tgttcagtcc tgaggaagat g 21  
 35 <210> 80  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> künstliche sequenz  
 <220>  
 <223> oligonukleotid  
 40 <400> 80  
 atgatgcatc gcagctcata c 21  
 45 <210> 81  
 <211> 3170  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 81  
 ggctcaccga caacttcata gccgccgtgc gccgccgaga cttcgccaac atgaccagcc 60  
 50 tgggtgcacct cactctctcc cggaacacca tcggccaggt ggcagctggc gccttcgccg 120  
 acctgcgtgc cctccgggcc ctgcacctgg acagcaaccg cctggcggag gtgcgcggcg 180  
 accagctccg cggcctgggc aacctccgcc acctgatcct tggaaacaac cagatccgcc 240  
 55 ggggtggagtc ggcggccttt gacgccttcc tgtccaccgt ggaggacctg gatctgtcct 300

## EP 2 314 309 A2

	acaacaacct ggaggccctg ccgtgggagg cgggaggcca gatggtgaac ctaaaccacc	360
	tcacgctgga ccacaacctc atcgaccaca tcgaggagg gaccttcgtg cagcttcaca	420
5	agctggtccg tctggacatg acctccaacc gcctgcataa actcccgcc gacgggctct	480
	tcctgaggtc gcagggcacc gggcccaagc cgcccacccc gctgaccgtc agcttcggcg	540
	gcaaccccct gcactgcaac tgcgagctgc tctggctgcg gcggctgacc cgcgaggacg	600
10	acttagagac ctgcccacg cccgaacacc tcaccgaccg ctacttctgg tccatccccg	660
	aggaggagtt cctgtgtgag cccccgtga tcacacggca ggcggggggc ggggccctgg	720
	tgggtggaagg ccagggcgtg agcctgcgct gccgagcggg gggtgacccc gagccggtgg	780
15	tgcactgggt ggcacctgat gggcggtgc tggggaactc cagccggacc cgggtccggg	840
	gggacgggac gctggatgtg accatcacca ccttgaggga cagtggcacc ttcacttcta	900
	tcgcctccaa tgctgctggg gaagcgacgg cgcccgtgga ggtgtgctg gtacctctgc	960
20	ctctgatggc acccccgcg gctgccccgc cgctctcac cgagcccggc tctctgaca	1020
	tcgccacgcc gggcagacca ggtgccaacg attctgcggc tgagcgtcgg ctctgtggcag	1080
	ccgagctcac ctgcaactcc gtgtcatcc gctggccagc ccagaggcct gtgcccggaa	1140
25	tacgcatgta ccaggttcag tacaacagtt ccgttgatga ctccctcgtc tacaggatga	1200
	tcccgtccac cagtcagacc ttcctgggta atgacctggc ggcgggcccgt gcctacgact	1260
	tgtgctgctt ggcggtctac gacgacgggg ccacagcgtt gccggcaacg cgagtgtgtg	1320
30	gctgtgtaca gttcaccacc gctggggatc cggcgccctg ccgcccgtg agggcccatt	1380
	tcttggggcg caccatgatc atcgccatcg gggggtcat cgtcgcctcg gtctctgtct	1440
	tcacgttctt gctcatgatc cgctataagg tgtatggcga cggggacagc cgccgcgtca	1500
35	agggctccag gtcgctcccg cgggtcagcc acgtgtgctc gcagaccaac ggcgcaggca	1560
	caggcgcggc acaggccccg gccctgcccg cccaggacca ctacgaggcg ctgctcgagg	1620
	tggagtccca ggctgcccc gccgtcggcg tcgaggccaa ggccatggag gccgagacgg	1680
40	catccgcgga gccggagggt gtccttgagc gttctctggg cggctcggcc acctcgtgt	1740
	gcctgctgcc atccgaggaa acttccgggg aggagtctcg ggccgcgggt ggccctcgaa	1800
	ggagccgatc cggcgccctg gagccaccaa cctcggcgcc ccctactcta gctctagtct	1860
45	ctggggggagc cgcggccccg ccgaggccgc agcagcgtta ttcgttcgac ggggactacg	1920
	gggcactatt ccagagccac agttaccgc gccgcgccc ggcgacaaag cgccaccggt	1980
	ccacgccgca cctggacggg gctggagggg gcgcggcccg ggaggatgga gacctggggc	2040
	tgggctccgc cagggcgtgc ctggctttca ccagcaccga gtggatgctg gagagtaccg	2100
50	tgtgagcggc gggcgggcgc cgggacgcct gggtgccgca gaccaaacgc ccagccgcac	2160
	ggacgctggg gcgggactgg gagaaagcgc agcgcgaaga cattggacca gagtggagac	2220
	gcgcccttgt ccccgggagg gggcggggca gcctcgggct gcggctcgag gccacgcccc	2280
55	cgtgcccagg gcgggggttc gggaccggct gccggcctcc ctcccctat ggactcctcg	2340

EP 2 314 309 A2

5  
 10  
 15  
 20  
 25

```

acccccctcc taccctccc ctgcgcgct cgcggacctc gctggagccg gtgccttaca 2400
cagcgaagcg cggggagggg cagggccccc tgacactgca gcaactgagac acgagccccc 2460
tccccagcc cgtcaccgcg ggccggggcg aggggcccat ttcttgatc tggctggact 2520
agatcctatt ctgtcccgcg gcggcctcca aagcctccca cccacccca cgcacattcc 2580
tgggccggtc gggctctggct tggggcctcc cttctctgt ttccctcgtt tgtctctatc 2640
ccgccctctt gtcgtctctc tgtagtgcct gtctttccct atttgctctt cctttctctc 2700
tgtcctgtcg tctcttgctc ctgcggcctc cctggttttg tctagtctcc ctgtctctcc 2760
tgatttcttc tctttactca ttctcccggg caggtccac tggaaggacc agactctccc 2820
aaataaatcc ccacacgaac aaaatccaaa accaaatccc cctccctacc ggagccggga 2880
ccctccgccc cagcagaatt aaactttttt ctgtgtctga ggccctgctg acctgtgtgt 2940
gtgtctgtat gtgtgtccgc gtgtagtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg 3000
tgtgtgttgg gggaggggta cctagattgc agcataagga ctctaagtga gactgaagga 3060
agatgggaag atgactaact ggggccggag gagactggca gacaggcttt tctcctctga 3120
gagacttaga ggtggggaat aatcacaaaa ataaaatgat cataatagct 3170
  
```

<210> 82  
 <211> 684  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

30

<400> 82

35  
 40  
 45  
 50  
 55

```

Met Thr Ser Leu Val His Leu Thr Leu Ser Arg Asn Thr Ile Gly Gln
1          5          10          15

Val Ala Ala Gly Ala Phe Ala Asp Leu Arg Ala Leu Arg Ala Leu His
20        25        30

Leu Asp Ser Asn Arg Leu Ala Glu Val Arg Gly Asp Gln Leu Arg Gly
35        40        45

Leu Gly Asn Leu Arg His Leu Ile Leu Gly Asn Asn Gln Ile Arg Arg
50        55        60

Val Glu Ser Ala Ala Phe Asp Ala Phe Leu Ser Thr Val Glu Asp Leu
65        70        75        80

Asp Leu Ser Tyr Asn Asn Leu Glu Ala Leu Pro Trp Glu Ala Val Gly
85        90        95

Gln Met Val Asn Leu Asn Thr Leu Thr Leu Asp His Asn Leu Ile Asp
100       105      110

His Ile Ala Glu Gly Thr Phe Val Gln Leu His Lys Leu Val Arg Leu
115      120      125
  
```

EP 2 314 309 A2

Asp Met Thr Ser Asn Arg Leu His Lys Leu Pro Pro Asp Gly Leu Phe  
 130 135 140  
 5  
 Leu Arg Ser Gln Gly Thr Gly Pro Lys Pro Pro Thr Pro Leu Thr Val  
 145 150 155  
 Ser Phe Gly Gly Asn Pro Leu His Cys Asn Cys Glu Leu Leu Trp Leu  
 165 170 175  
 10  
 Arg Arg Leu Thr Arg Glu Asp Asp Leu Glu Thr Cys Ala Thr Pro Glu  
 180 185  
 His Leu Thr Asp Arg Tyr Phe Trp Ser Ile Pro Glu Glu Glu Phe Leu  
 195 200 205  
 15  
 Cys Glu Pro Pro Leu Ile Thr Arg Gln Ala Gly Gly Arg Ala Leu Val  
 210 215 220  
 20  
 Val Glu Gly Gln Ala Val Ser Leu Arg Cys Arg Ala Val Gly Asp Pro  
 225 230 235 240  
 Glu Pro Val Val His Trp Val Ala Pro Asp Gly Arg Leu Leu Gly Asn  
 245 250 255  
 25  
 Ser Ser Arg Thr Arg Val Arg Gly Asp Gly Thr Leu Asp Val Thr Ile  
 260 265 270  
 30  
 Thr Thr Leu Arg Asp Ser Gly Thr Phe Thr Cys Ile Ala Ser Asn Ala  
 275 280 285  
 35  
 Ala Gly Glu Ala Thr Ala Pro Val Glu Val Cys Val Val Pro Leu Pro  
 290 295 300  
 40  
 Leu Met Ala Pro Pro Pro Ala Ala Pro Pro Pro Leu Thr Glu Pro Gly  
 305 310 315  
 Ser Ser Asp Ile Ala Thr Pro Gly Arg Pro Gly Ala Asn Asp Ser Ala  
 325 330 335  
 45  
 Ala Glu Arg Arg Leu Val Ala Ala Glu Leu Thr Ser Asn Ser Val Leu  
 340 345 350  
 Ile Arg Trp Pro Ala Gln Arg Pro Val Pro Gly Ile Arg Met Tyr Gln  
 355 360 365  
 50  
 Val Gln Tyr Asn Ser Ser Val Asp Asp Ser Leu Val Tyr Arg Met Ile  
 370 375 380  
 55  
 Pro Ser Thr Ser Gln Thr Phe Leu Val Asn Asp Leu Ala Ala Gly Arg  
 385 390 395 400

EP 2 314 309 A2

Ala Tyr Asp Leu Cys Val Leu Ala Val Tyr Asp Asp Gly Ala Thr Ala  
 405 410 415

5 Leu Pro Ala Thr Arg Val Val Gly Cys Val Gln Phe Thr Thr Ala Gly  
 420 425 430

Asp Pro Ala Pro Cys Arg Pro Leu Arg Ala His Phe Leu Gly Gly Thr  
 435 440 445

10 Met Ile Ile Ala Ile Gly Gly Val Ile Val Ala Ser Val Leu Val Phe  
 450 455 460

15 Ile Val Leu Leu Met Ile Arg Tyr Lys Val Tyr Gly Asp Gly Asp Ser  
 465 470 475 480

Arg Arg Val Lys Gly Ser Arg Ser Leu Pro Arg Val Ser His Val Cys  
 485 490 495

20 Ser Gln Thr Asn Gly Ala Gly Thr Gly Ala Ala Gln Ala Pro Ala Leu  
 500 505 510

25 Pro Ala Gln Asp His Tyr Glu Ala Leu Arg Glu Val Glu Ser Gln Ala  
 515 520 525

Ala Pro Ala Val Ala Val Glu Ala Lys Ala Met Glu Ala Glu Thr Ala  
 530 535 540

30 Ser Ala Glu Pro Glu Val Val Leu Gly Arg Ser Leu Gly Gly Ser Ala  
 545 550 555 560

35 Thr Ser Leu Cys Leu Leu Pro Ser Glu Glu Thr Ser Gly Glu Glu Ser  
 565 570 575

Arg Ala Ala Val Gly Pro Arg Arg Ser Arg Ser Gly Ala Leu Glu Pro  
 580 585 590

40 Pro Thr Ser Ala Pro Pro Thr Leu Ala Leu Val Pro Gly Gly Ala Ala  
 595 600 605

45 Ala Arg Pro Arg Pro Gln Gln Arg Tyr Ser Phe Asp Gly Asp Tyr Gly  
 610 615 620

Ala Leu Phe Gln Ser His Ser Tyr Pro Arg Arg Ala Arg Arg Thr Lys  
 625 630 635 640

50 Arg His Arg Ser Thr Pro His Leu Asp Gly Ala Gly Gly Gly Ala Ala  
 645 650 655

55 Gly Glu Asp Gly Asp Leu Gly Leu Gly Ser Ala Arg Ala Cys Leu Ala  
 660 665 670

Phe Thr Ser Thr Glu Trp Met Leu Glu Ser Thr Val  
 675 680

5 <210> 83  
 <211> 17  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

10 <220>  
 <223> oligonukleotid

<400> 83  
 cgaactccgt gctcatc 17

15 <210> 84  
 <211> 17  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

20 <220>  
 <223> oligonukleotid

<400> 84  
 cgcacaagtc gtaggca 17

25 <210> 85  
 <211> 2206  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

30 <400> 85  
 cgacaacgtc acccgagac cggccaatcc cgccaggccg cggcccagtg gcgcccggcgc 60  
 acaccgaaga cgacaccagc catccggcca atcccccccc gccgcgcccc gcaggccccgc 120  
 ccaactcctcg cttctccact tcccttctcg aagtgtccgg tcgcttctcg caggcggcgc 180  
 gcttgctggg tcacagtgag gcggctccgc gcaggcgag ccgggcgggc gaggagcggg 240  
 gaagctgact cagggtgag gccgggtcc tgcgggtag gagcgcgagg ccggcctgag 300  
 ggaggaggcc tagcgaccca tccgggcct cccgccccgg gcaccgccc gcggccgcgc 360  
 atcctgcggg ccccaggagg cctccatctc aaaacaacgt gtttttagga tctcatccac 420  
 tatcacagtt tcagctttcc ccaaactgga atgtgtcttt gcagacgccc atccttatta 480  
 aagggaag acttctcata cacctaggat ggatcttata ttcttggcgg gactgcagag 540  
 aagggtgccg gtcctgagtc ctcatgtcag ggcacaggct tccagccagt tctacctggg 600  
 45 ttatgtttat ctcaattccc tgggtgtatt ggtgtctgct gggttttgcc agaatgaaga 660  
 caccgtgttt tcatttgtca gttgattcgt atttccagg aagacattct gagattacag 720  
 cattgtctta gtcaagggtc tgcagaagga cagaactaat aggatatatg tacatatgaa 780  
 50 agaaagtta tgaagaactg gctcacacca tcacaaggca aagtcccatg acaggccatc 840  
 tgcaagctga ggagcgagga agccagcagt ggctcagccg gagtccaaca gcctcaaacg 900  
 gaatccaaca gttcaggctt cagtctgtgg ccaaatgccc agagaccccg gaaagctact 960  
 55 ggtgttagtc ccagagccgg aaggccaaag aacctggagt gtgatgtcca agggcaggag 1020

EP 2 314 309 A2

gaatggacag aagcatccag catggggtaa agacgaaagc cagaagactc agcaagctag 1080  
 cttacctact ttcttctgcc tgccttgttc tagccgcgct ggcagccggt tggaggggtgc 1140  
 5 ccacccccac tgaggggtgga tcttctctc ctagtccact gactcaaatt tcagtctctc 1200  
 tgggagcacc atcacaccag aaacaatacc agccatctag ccacccttca gttcaccatc 1260  
 acaaccattg tcttattcat gaaacttctg cagaccacc ttaacctcca tcggtgactt 1320  
 10 ctacctgaag ccctctgatt gttgccaggt ggtgcttttt aaaataattt ccatagtttc 1380  
 ttctacacct ttagttggca ttctactgta aaggagagat tttattttct tactcattta 1440  
 tttgttagtt tatagtcacc accatatgga tgcagagttc tgtctcattc actgggaagt 1500  
 15 attctattgc agtcatgatt tttttgatg ttcacatccc agagttggtg agtgagcgc 1560  
 ccttcacgct ggctcccagag tgctgacgtg tccccgtcct tctctgact tttcttacc 1620  
 tcctggcctc agatattcca gggtcatttg ttctctccct gctccaacc tgcaagtcagc 1680  
 20 catctcccta gggacgttg ttcctttatg gaagggtggca tttagaagcc aggatttggg 1740  
 ctgagcactg tggctcatgc ttgtaatccc agcacttggtg gaggccgaag tgggaggatc 1800  
 gctggaggcc aagagtctga gaccagcctg gctaacatgg tgaaaccctt ccccgctctc 1860  
 25 actacaaata aaaaattagc tgggtgtggt ggcacgtgcc tgtaatcca gttactcagg 1920  
 aggctgaagc accagaatct cttgaacca ggaggccgag gttgcagtga gccaagattg 1980  
 caccactgca ctacagcttg ggtgacagcg cgagacaccg tctcaaaaag gataataatt 2040  
 30 taaaaaacag caggatttgg gtgagcagtg cgctcattgc ttctgggctc tctcggtgga 2100  
 cataggctag gaatgtaaga tgtatgtgcc tgtgtatata cacacgtctg tagctatgct 2160  
 tatgttgcac acatgtgttt ttccaaaaac caaatccata accatg 2206

35 <210> 86  
 <211> 93  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

40 <400> 86

Met Asp Arg Ser Ile Gln His Gly Val Lys Thr Lys Ala Arg Arg Leu  
 1 5 10 15

45 Ser Lys Leu Ala Tyr Leu Leu Ser Ser Ala Cys Leu Val Leu Ala Ala  
 20 25 30

Leu Ala Ala Gly Trp Arg Val Pro Thr Pro Thr Glu Gly Gly Ser Ser  
 35 40 45

50 Ser Pro Ser Pro Leu Thr Gln Ile Ser Val Ser Leu Gly Ala Pro Ser  
 50 55 60

55 His Gln Lys Gln Tyr Gln Pro Ser Ser His Pro Ser Val His His His  
 65 70 75 80

Asn His Cys Leu Ile His Glu Thr Ser Ala Asp Pro Pro  
 85 90

5 <210> 87  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz  
 <220>  
 10 <223> oligonukleotid  
 <400> 87  
 aaactacgtg tggccaggat c 21

15 <210> 88  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz  
 <220>  
 20 <223> oligonukleotid  
 <400> 88  
 cgacatgagg actcaggaca c 21

25 <210> 89  
 <211> 455  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 89  
 30 gtgaagacag ggagctcaag tgacctctc cagggtatat agctgtggtg tgggaagcat 60  
 catgagaaca cggctcttga tggggataat tactctgaat ctaccaggct gattaagcca 120  
 cagcagatca gcaggtgaga attcaactgt ccagatagaa aggtggacat ggaaaaattg 180  
 35 ggctttgcaa atggtcaccc aattcttgcc ttctgtgtct ccagatcacc cttcctatac 240  
 cgccactctg gagaaagaag tacagaacgc taacaaggat ggcttgagat tgcagtggtc 300  
 acctcagatc ttaaggtcac tttggagatg gaaccctgt gactaggaat ggcagaagag 360  
 aaaggtagaa agagattgag tcctggggat gtggcagagc accatcctag ccccgtactg 420  
 40 cgtacttctg gacttccttt aaattgagag aaaca 455

45 <210> 90  
 <211> 61  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 90

50 Cys Phe Ser Gln Phe Lys Gly Ser Pro Glu Val Arg Ser Thr Gly Leu  
 1 5 10 15  
 Gly Trp Cys Ser Ala Thr Ser Pro Gly Leu Asn Leu Phe Leu Pro Phe  
 20 25 30  
 55 Ser Ser Ala Ile Pro Ser His Arg Gly Ser Ile Ser Lys Val Thr Leu  
 35 40 45

EP 2 314 309 A2

Arg Ser Glu Val Thr Thr Ala Thr Pro Ser His Pro Cys  
 50 55 60

5  
 <210> 91  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

10  
 <220>  
 <223> oligonukleotid

<400> 91  
 gaacacggtc ttgatgggg 20

15  
 <210> 92  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

20  
 <220>  
 <223> oligonukleotid

<400> 92  
 gccatccttg ttagcgttct g 21

25  
 <210> 93  
 <211> 1230  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 93  
 30 aggggcagag gggcttccc aaccctaccc ctattttcgg tgatttttgt gtgagaatat 60  
 taatattaa aataaacgga gaaaaaaaaat cctgtttcgc taacggctgg tggtagcagg 120  
 ttgagtaccg ggagggctgc aagaccgtga ttgatgggga ggactgcgca gaccctggcg 180  
 35 aggggtgagcc cctccccgga ggcgcctgtg gaatgtccag ggctctggtc cgctcctcgg 240  
 gatgggggggt gcctaactct agagccgcat tccaggataa ggggggtggg gagaggctgg 300  
 gccgggggag gggcaggaaa gagggctata agggcagcgg cccaggcggg cgggatccag 360  
 40 gcggggccatg gcggatgtcc ccggggcaca gcgagcggtt cctggtgacg gccagagacc 420  
 ccgggacccc ctggactggt gggcctgctc tgttcttgta acagcccaga atctgctggt 480  
 ggctgccttc aatcttctcc tgctggtgct ggtgctaggg accatcttgc taccgctgt 540  
 45 caccatgctg ggcttcggct tcctctgcca ctctcagttc ctgcgctccc aggaccccc 600  
 ttgcaccgcg cacctgcggg accccggttt cacggcccta ctggtcaccg gattcctgct 660  
 cctcgtgccg ctgctcgtgc ttgctctggc cagctaccgc cgctctgcc tgcgctccg 720  
 50 cctagccgat tgctcgtgc cctacagccg agccctttat cggcgtcggc gcgccccgca 780  
 gccgcggcaa atccggcct caccagggtc ccaggccggt cccacatcag gaaaggtctg 840  
 ggtctaataa ccctcagtc aagaacaacc ctgacggctg ccctccctct tattcggccc 900  
 55 aaggacttga agcccggcat cttccgacct gccctgcccc caccctgcc tgagcggagt 960

EP 2 314 309 A2

cctagcatcc ccttgggagc agcagcgtca gtaggaccag tgctgagaaa agccccaca 1020  
 tcccggaaaa cccactttcc tttcacgacc cacatctcaa tcctgaacat ctaggctgga 1080  
 5 acctgcacac ctccccctca gctccgctcg gaatgggaca acaatctcgt gccctcgttt 1140  
 tatggtgcag cttctctagt atttctgggg ctggggggcg gggctggagg ggaaggagtg 1200  
 tccacgcatc aataaagatt taacgaactg 1230

10 <210> 94  
 <211> 159  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

15 <400> 94

Met Ala Asp Val Pro Gly Ala Gln Arg Ala Val Pro Gly Asp Gly Pro  
 1 5 10 15

20 Glu Pro Arg Asp Pro Leu Asp Cys Trp Ala Cys Ala Val Leu Val Thr  
 20 25 30

Ala Gln Asn Leu Leu Val Ala Ala Phe Asn Leu Leu Leu Val Leu  
 35 40 45

25 Val Leu Gly Thr Ile Leu Leu Pro Ala Val Thr Met Leu Gly Phe Gly  
 50 55 60

30 Phe Leu Cys His Ser Gln Phe Leu Arg Ser Gln Ala Pro Pro Cys Thr  
 65 70 75 80

Ala His Leu Arg Asp Pro Gly Phe Thr Ala Leu Leu Val Thr Gly Phe  
 85 90 95

35 Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Val Leu Ala Leu Ala Ser Tyr Arg Arg  
 100 105 110

40 Leu Cys Leu Arg Leu Arg Leu Ala Asp Cys Leu Val Pro Tyr Ser Arg  
 115 120 125

Ala Leu Tyr Arg Arg Arg Arg Ala Pro Gln Pro Arg Gln Ile Arg Ala  
 130 135 140

45 Ser Pro Gly Ser Gln Ala Val Pro Thr Ser Gly Lys Val Trp Val  
 145 150 155

50 <210> 95  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

<220>  
 <223> Oligonukleotid

55 <400> 95  
 ttcctctgcc actctcagtt c

<210> 96  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

<220>  
 <223> oligonukleotid

<400> 96  
 cgataaaagg ctcggctgta g 21

<210> 97  
 <211> 1020  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 97  
 atggaggagg aggaggagga tgatgactat gagaactcaa cacctcccta caaggacctt 60  
 cctcccaagc caggaccat ggaggaggag gaggaggatg atgactatga gaactcaaca 120  
 cctccctaca aggaccttcc tccaagcca gggaccatgg aggaggagga ggaggatgat 180  
 gactatgaga actcaacacc tccctacaag gaccttctc ccaagccagg ttcaagtgct 240  
 ccaccaagac ctccaagggc agcaaaggaa acagagaaac cccacttcc ttgcaagccc 300  
 cggaacatga caggcctgga cctcgcgct gtcacctgtc cacctcctca actggctgtg 360  
 aatcttgagc cttctccatt gcagccatcc ctggccgcaa ctccagtccc ctggctcaat 420  
 cagaggtctg gaggtcctgg ctgctgccag aagaggtgga tgggttacct gtgtctgctg 480  
 gtggtgactt ccctgttctt gggctgcctt ggtctcactg tgaccctgat taagttgact 540  
 ggcatggcag ggctagctgg cctgaagcat gacattgccc gtgtaagagc tgacaccaac 600  
 cagtccctgg tggaaacttg gggcttatta gactgccgcc gaattacctg tcctgaagggc 660  
 tggctgccct ttgagggcaa gtgttactac ttctcccaa gcaccaagtc atgggatgag 720  
 gcccggatgt tctgccagga gaattactct cacttgggtca tcatcaatag ctttgctgag 780  
 cacaattttg tggccaaggc ccatggctct ccacgggtgt actggctggg gctgaatgac 840  
 agggcccagg aaggggactg gaggtggctg gatgggtctc ctgtgacatt aaggcaacca 900  
 gaggaacca ataacatcca cgatgaggac tgtgctacca tgaacaaagg tggcacctgg 960  
 aatgatctct cttgctacaa aactacgtat tggatttgtg agcggaaatg ttcctgttga 1020

<210> 98  
 <211> 339  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 98  
 Met Glu Glu Glu Glu Glu Asp Asp Asp Tyr Glu Asn Ser Thr Pro Pro  
 1 5 10 15  
 Tyr Lys Asp Leu Pro Pro Lys Pro Gly Thr Met Glu Glu Glu Glu Glu  
 20 25 30

EP 2 314 309 A2

Asp Asp Asp Tyr Glu Asn Ser Thr Pro Pro Tyr Lys Asp Leu Pro Pro  
 35 40 45  
 5  
 Lys Pro Gly Thr Met Glu Glu Glu Glu Glu Asp Asp Asp Tyr Glu Asn  
 50 60  
 10  
 Ser Thr Pro Pro Tyr Lys Asp Leu Pro Pro Lys Pro Gly Ser Ser Ala  
 65 70 75 80  
 Pro Pro Arg Pro Pro Arg Ala Ala Lys Glu Thr Glu Lys Pro Pro Leu  
 85 90 95  
 15  
 Pro Cys Lys Pro Arg Asn Met Thr Gly Leu Asp Leu Ala Ala Val Thr  
 100 105 110  
 20  
 Cys Pro Pro Pro Gln Leu Ala Val Asn Leu Glu Pro Ser Pro Leu Gln  
 115 120 125  
 Pro Ser Leu Ala Ala Thr Pro Val Pro Trp Leu Asn Gln Arg Ser Gly  
 130 135 140  
 25  
 Gly Pro Gly Cys Cys Gln Lys Arg Trp Met Val Tyr Leu Cys Leu Leu  
 145 150 155 160  
 Val Val Thr Ser Leu Phe Leu Gly Cys Leu Gly Leu Thr Val Thr Leu  
 165 170 175  
 30  
 Ile Lys Leu Thr Gly Met Ala Gly Leu Ala Gly Leu Lys His Asp Ile  
 180 185 190  
 35  
 Ala Arg Val Arg Ala Asp Thr Asn Gln Ser Leu Val Glu Leu Trp Gly  
 195 200 205  
 40  
 Leu Leu Asp Cys Arg Arg Ile Thr Cys Pro Glu Gly Trp Leu Pro Phe  
 210 215 220  
 45  
 Glu Gly Lys Cys Tyr Tyr Phe Ser Pro Ser Thr Lys Ser Trp Asp Glu  
 225 230 235 240  
 Ala Arg Met Phe Cys Gln Glu Asn Tyr Ser His Leu Val Ile Ile Asn  
 245 250 255  
 50  
 Ser Phe Ala Glu His Asn Phe Val Ala Lys Ala His Gly Ser Pro Arg  
 260 265 270  
 Val Tyr Trp Leu Gly Leu Asn Asp Arg Ala Gln Glu Gly Asp Trp Arg  
 275 280 285  
 55  
 Trp Leu Asp Gly Ser Pro Val Thr Leu Arg Gln Pro Glu Glu Pro Asn  
 290 295 300

EP 2 314 309 A2

Asn Ile His Asp Glu Asp Cys Ala Thr Met Asn Lys Gly Gly Thr Trp  
 305 310 315 320

5 Asn Asp Leu Ser Cys Tyr Lys Thr Thr Tyr Trp Ile Cys Glu Arg Lys  
 325 330 335

Cys Ser Cys

10

<210> 99  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

15

<220>  
 <223> oligonukleotid

<400> 99  
 atagctttgc tgagcacctt c

21

20

<210> 100  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

25

<220>  
 <223> oligonukleotid

<400> 100  
 aagagacact cagatatgga c

21

30

<210> 101  
 <211> 927  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

35

<400> 101  
 atggacacag gcaacaaaac tctgccccag gactttctct tactgggctt tcctggttct 60  
 caaactcttc agctctctct ctttatgctt tttctgggtga tgtacatcct cacagttagt 120  
 ggtaatgtgg ctatcttgat gttggtgagc acctcccatc agttgcatac ccccatgtac 180  
 40 ttctttctga gcaacctctc cttcctggag atttgggtata ccacagcagc agtgcccaaa 240  
 gcaactggcca tcctactggg gagaagtcag accatatcat ttacaagctg tcttttgagc 300  
 atgtactttg ttttctcatt aggctgcaca gactacttcc tcctggcagc catggcttat 360  
 45 gaccgctgtc ttgccatctg ctatccttta cactacggag ccatcatgag tagcctgtct 420  
 tcagcgcagc tggccctggg ctctgggtg tgtggtttcg tggccattgc agtgcccaca 480  
 gccctcatca gtggcctgtc cttctgtggc ccccggtcca tcaaccactt cttctgtgac 540  
 50 attgcaccct ggattgccct ggcctgcacc aacacacagg cagtagagct tgtggccttt 600  
 gtgattgctg ttgtggttat cctgagttca tgccctcatca ctttgtctc ctatgtgtac 660  
 atcatcagca ccacctcag gatccccctc gccagtggcc ggagcaaagc cttctccacg 720

55

EP 2 314 309 A2

tgctcctcgc atctcaccgt ggtgctcatt tggatgggt ccacagtttt ccttcacgtc 780  
 cgcacctcta tcaaagatgc cttggatctg atcaaagctg tccacgtcct gaacactgtg 840  
 5 gtgactccag ttttaaacc cttcatctat acgcttcgta ataaggaagt aagagagact 900  
 ctgctgaaga aatggaaggg aaaataa 927

<210> 102  
 <211> 308  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 102

15 Met Asp Thr Gly Asn Lys Thr Leu Pro Gln Asp Phe Leu Leu Leu Gly  
 1 5 10 15

Phe Pro Gly Ser Gln Thr Leu Gln Leu Ser Leu Phe Met Leu Phe Leu  
 20 25 30

20 Val Met Tyr Ile Leu Thr Val Ser Gly Asn Val Ala Ile Leu Met Leu  
 35 40 45

25 Val Ser Thr Ser His Gln Leu His Thr Pro Met Tyr Phe Phe Leu Ser  
 50 55 60

Asn Leu Ser Phe Leu Glu Ile Trp Tyr Thr Thr Ala Ala Val Pro Lys  
 65 70 75 80

30 Ala Leu Ala Ile Leu Leu Gly Arg Ser Gln Thr Ile Ser Phe Thr Ser  
 85 90 95

35 Cys Leu Leu Gln Met Tyr Phe Val Phe Ser Leu Gly Cys Thr Glu Tyr  
 100 105 110

Phe Leu Leu Ala Ala Met Ala Tyr Asp Arg Cys Leu Ala Ile Cys Tyr  
 115 120 125

40 Pro Leu His Tyr Gly Ala Ile Met Ser Ser Leu Leu Ser Ala Gln Leu  
 130 135 140

45 Ala Leu Gly Ser Trp Val Cys Gly Phe Val Ala Ile Ala Val Pro Thr  
 145 150 155 160

Ala Leu Ile Ser Gly Leu Ser Phe Cys Gly Pro Arg Ala Ile Asn His  
 165 170 175

50 Phe Phe Cys Asp Ile Ala Pro Trp Ile Ala Leu Ala Cys Thr Asn Thr  
 180 185 190

Gln Ala Val Glu Leu Val Ala Phe Val Ile Ala Val Val Val Ile Leu  
 195 200 205

55

EP 2 314 309 A2

Ser Ser Cys Leu Ile Thr Phe Val Ser Tyr Val Tyr Ile Ile Ser Thr  
 210 215 220

5 Ile Leu Arg Ile Pro Ser Ala Ser Gly Arg Ser Lys Ala Phe Ser Thr  
 225 230 235 240

10 Cys Ser Ser His Leu Thr Val Val Leu Ile Trp Tyr Gly Ser Thr Val  
 245 250 255

15 Phe Leu His Val Arg Thr Ser Ile Lys Asp Ala Leu Asp Leu Ile Lys  
 260 265 270

Ala Val His Val Leu Asn Thr Val Val Thr Pro Val Leu Asn Pro Phe  
 275 280 285

20 Ile Tyr Thr Leu Arg Asn Lys Glu Val Arg Glu Thr Leu Leu Lys Lys  
 290 295 300

Trp Lys Gly Lys  
 305

25 <210> 103  
 <211> 25  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

30 <220>  
 <223> oligonukleotid

<400> 103  
 catttcttgt ttcattctgta ttgtg 25

35 <210> 104  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

40 <220>  
 <223> oligonukleotid

<400> 104  
 tgttgcctgt gtccattgtg 20

45 <210> 105  
 <211> 499  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 105  
 acaccacat ggtcggcgtg caggatattt cgctggaccc tagaaaagcc accacgacct 60

50 gtgggccatg atgctacccc aatggctgct gctgctgttc cttctcttct tctttctctt 120

cctcctcacc aggggctcac tttctccaac aaaatacaac cttttggagc tcaaggagtc 180

ttgcatccgg aaccaggact gcgagactgg ctgctgccaa cgtgctccag acaattgcga 240

55 gtcgcactgc gcggagaagg ggtccgaggg cagtctgtgt caaacgcagg tgttctttgg 300

EP 2 314 309 A2

ccaatataga gcgtgtccct gcctgcggaa cctgacttgt atatattcaa agaatgagaa 360  
 atggccttagc atcgcctatg gccgttgca gaaaattgga aggcagaagt tggctaagaa 420  
 5 aatgttcttc tagtgctccc tccttcttgc tgctctctcc tcctccacct gctctctctcc 480  
 ctaccagag ctctgtgtt 499

10 <210> 106  
 <211> 121  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 106  
 15 Met Met Leu Pro Gln Trp Leu Leu Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Phe  
 1 5 10 15

20 Leu Phe Leu Leu Thr Arg Gly Ser Leu Ser Pro Thr Lys Tyr Asn Leu  
 20 25 30

Leu Glu Leu Lys Glu Ser Cys Ile Arg Asn Gln Asp Cys Glu Thr Gly  
 35 40 45

25 Cys Cys Gln Arg Ala Pro Asp Asn Cys Glu Ser His Cys Ala Glu Lys  
 50 55 60

30 Gly Ser Glu Gly Ser Leu Cys Gln Thr Gln Val Phe Phe Gly Gln Tyr  
 65 70 75 80

Arg Ala Cys Pro Cys Leu Arg Asn Leu Thr Cys Ile Tyr Ser Lys Asn  
 85 90 95

35 Glu Lys Trp Leu Ser Ile Ala Tyr Gly Arg Cys Gln Lys Ile Gly Arg  
 100 105 110

Gln Lys Leu Ala Lys Lys Met Phe Phe  
 115 120

40 <210> 107  
 <211> 17  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

45 <220>  
 <223> Oligonukleotid

<400> 107  
 tgtgtcaaac gcaggtg 17

50 <210> 108  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

55 <220>  
 <223> Oligonukleotid

EP 2 314 309 A2

<400> 108  
 ggagggagca ctagaagaac 20

5

<210> 109  
 <211> 659  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

10

<400> 109  
 agcaaattac accattaatg tcatacctggc gaatgaaaca agagaatagt atttatcaga 60  
 gaaagtctgg tgagttgaag tccaagaccc caggaaaca ctagccctgc tgggctgccc 120  
 ctccctcgga gtgggactat atgatacctca tcaggccaat ccacgtcaca gaatggtcta 180  
 15  
 ggcattggat gagtgcctca atctgagcca atgaaggta ttgctgagac attttactgg 240  
 ttgccaggct gcaggcatcc caggcttctt gctgccctca tgtctacaac ctgtcgtctg 300  
 gaacattcca ggagccactt ttataccttg cagcaatctt cttcagtgag ttccccagga 360  
 20  
 cttgatttca tcttacaatc tgattccatg tgtctcccat attttaagga ttctttatta 420  
 tttctggcctt acagagaaca aacattattt tttgctttcc tggctgttgc tagattttca 480  
 aaaataactc tgtcacttct gttatatggt atcattgctt gtaattatct atttacttat 540  
 25  
 ctgtctctgg actggactct ttacagacag gcaataacta attatctgtc tgtctggcat 600  
 ttggtagtca ctcataaatc gtttattgca ttactaacta aataaaaaag ttgaccttg 659

30

<210> 110  
 <211> 144  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 110

35

Met Lys Val Ile Ala Glu Thr Phe Tyr Trp Leu Pro Gly Cys Arg His  
 1 5 10 15

Pro Arg Leu Pro Ala Ala Leu Met Ser Thr Thr Cys Arg Leu Glu His  
 20 25 30

40

Ser Arg Ser His Phe Tyr His Leu Gln Gln Ser Ser Ser Val Ser Ser  
 35 40 45

45

Pro Gly Leu Asp Phe Ile Leu Gln Ser Asp Ser Met Cys Leu Pro Tyr  
 50 55 60

Phe Lys Asp Ser Leu Leu Phe Leu Ala Tyr Arg Glu Gln Thr Leu Phe  
 65 70 75 80

50

Phe Ala Phe Leu Val Cys Ser Arg Phe Ser Lys Ile Thr Leu Ser Leu  
 85 90 95

55

Leu Leu Tyr Gly Ile Ile Ala Cys Asn Tyr Leu Phe Thr Tyr Leu Ser  
 100 105 110

EP 2 314 309 A2

Leu Asp Trp Thr Leu Tyr Arg Gln Ala Ile Thr Asn Tyr Leu Ser Val  
 115 120 125

5 Trp His Leu Val Val Thr His Lys Ser Phe Ile Ala Leu Leu Thr Lys  
 130 135 140

10 <210> 111  
 <211> 25  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

<220>  
 <223> oligonukleotid

15 <400> 111  
 atcctggcga atgaaacaag agaat 25

20 <210> 112  
 <211> 26  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

<220>  
 <223> oligonukleotid

25 <400> 112  
 gcaaccagta aatgtctca gcaatg 26

30 <210> 113  
 <211> 831  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 113  
 atgcgaagaa agaacctcac agaggtaca gagtttgttt tcttgggatt ctccagattc 60  
 cacaaacatc acatcactct ctttgtgggt tttctcatcc tgtacacatt aactgtggct 120  
 35 ggcaatgccca tcatcatgac catcatctgc attgaccgtc acctccacac tcccatgtac  
 ttcttctga gcatgctggc tagctcaaag acagtgtaca cactgttcat cattccacag 240  
 atgctctcca gcttcgtaac ccagaccag ccaatctccc tagcagggtg taccacccaa 300  
 40 acgttcttct ttgttacctt ggccatcaac aattgcttct tgctcacagt gatgggctat  
 gaccactata tggccatctg caatcccttg agatacaggg tcattacgag caagaagggtg 420  
 tgtgtccagc tgggtgtgtg agcctttagc attggcctgg ccatggcagc tgtccaggta 480  
 45 acatccatat ttaccttacc tttttgtcac acgggtgggtg gtcatttctt ctgtgacatc  
 ctccctgtca tgaaactctc ctgtattaat accactatca atgagataat caattttgtt 600  
 gtcagggttat ttgtcatcct ggtcccatg ggtctggctt tcatctccta tgcctcatc 660  
 50 atctccactg tcctcaagat tgctcagct gaggggtgga agaagacctt tgccacctgt 720  
 gccttcacc tcaactgtgt cattgtccat tatggctgtg ctccattgc ctacctcatg 780  
 cccaagtcag aaaactctat agaacaagac ctcttctct cagtgaccta a 831

55 <210> 114

EP 2 314 309 A2

<211> 276  
 <212> PRT  
 <213> HOMO sapiens

5

<400> 114

Met Arg Arg Lys Asn Leu Thr Glu Val Thr Glu Phe Val Phe Leu Gly  
 1 5 10 15

10

Phe Ser Arg Phe His Lys His His Ile Thr Leu Phe Val Val Phe Leu  
 20 25 30

15

Ile Leu Tyr Thr Leu Thr Val Ala Gly Asn Ala Ile Ile Met Thr Ile  
 35 40 45

Ile Cys Ile Asp Arg His Leu His Thr Pro Met Tyr Phe Phe Leu Ser  
 50 55 60

20

Met Leu Ala ser Ser Lys Thr Val Tyr Thr Leu Phe Ile Ile Pro Gln  
 65 70 75 80

Met Leu Ser ser Phe Val Thr Gln Thr Gln Pro Ile Ser Leu Ala Gly  
 85 90 95

25

Cys Thr Thr Gln Thr Phe Phe Phe Val Thr Leu Ala Ile Asn Asn Cys  
 100 105 110

30

Phe Leu Leu Thr Val Met Gly Tyr Asp His Tyr Met Ala Ile Cys Asn  
 115 120 125

Pro Leu Arg Tyr Arg Val Ile Thr Ser Lys Lys Val Cys Val Gln Leu  
 130 135 140

35

Val Cys Gly Ala Phe Ser Ile Gly Leu Ala Met Ala Ala Val Gln Val  
 145 150 155 160

40

Thr Ser Ile Phe Thr Leu Pro Phe Cys His Thr Val Val Gly His Phe  
 165 170 175

Phe Cys Asp Ile Leu Pro Val Met Lys Leu Ser Cys Ile Asn Thr Thr  
 180 185 190

45

Ile Asn Glu Ile Ile Asn Phe Val Val Arg Leu Phe Val Ile Leu Val  
 195 200 205

50

Pro Met Gly Leu Val Phe Ile Ser Tyr Val Leu Ile Ile Ser Thr Val  
 210 215 220

Leu Lys Ile Ala Ser Ala Glu Gly Trp Lys Lys Thr Phe Ala Thr Cys  
 225 230 235 240

55

Ala Phe His Leu Thr Val Val Ile Val His Tyr Gly Cys Ala Ser Ile  
 245 250 255

Ala Tyr Leu Met Pro Lys Ser Glu Asn Ser Ile Glu Gln Asp Leu Leu  
 260 265 270

Leu Ser Val Thr  
 275

10 <210> 115  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

15 <220>  
 <223> Oligonukleotid

<400> 115  
 cttcgtaacc cagaccca 18

20 <210> 116  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

25 <220>  
 <223> Oligonukleotid

<400> 116  
 cttgctcgta atgaccct 18

30 <210> 117  
 <211> 1233  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 117  
 gaagcagcca ccaccatctt gggagctctg ggagcaagga cccctgtaac acattcatcc 60  
 35 ttgaatgaca aaatgtctgg tccagcatgg tattataaca taaacatgaa gaggaagaga 120  
 catgagagat acgcacagtg aagagaccaa gctgggacac agtacgaagg tggcatctgc 180  
 acgccaagca gagggacctc agaagaaact gagccagcca gcaccccacc ttcgtctttg 240  
 40 acctccagcc tccagaacta aggatagagc tcttcatctc tgttagaaac gaccatcaaa 300  
 aagatacatc aattcattag aatcaaaagg acatgagtta tcagaattct ttctcctgaa 360  
 agaaagtgga gatcaaaggt aaaacttcta gagaatgaga tgaaggcaga tgaaagaagt 420  
 45 taacaagaca ttacatgact tgataatatt gcatgtatgc aaaaacctta tgaaatcaac 480  
 tgtgttctag cgaccacttg tttttctttt tgcataata ctttttattc tcttgcaatg 540  
 atattgattc atctgcacct gacatcaact ctgcatttgt agaaggatgat aagaatacag 600  
 50 ggaaatggaa taagtggctt tgcctgcaat cccgcagcag cagaaatgtc catttcctct 660  
 ctctgaata atactacatt ctccactggg ttccacaagt ttcgaggtaa aagcatgaac 720  
 atacacgaag tcaccatcac taccctcacc accaccacca ttatttcac catattcacc 780  
 55 cttttaatac gcaaacttcc tccaaggctt cctgaagtca cccagaaatg catttcccca 840

EP 2 314 309 A2

agagtgagtt gtgctaacat tgtatcctat ggaactctgg gaagctaccc agatcctcaa 900  
 ctcttgaggat cttgctgact gcatgttcca ggctccacat ttaagctcca gtgactgctg 960  
 5 atgactgcat gacctaacac atgtcctcaa tcctttcttg gcctcagttt cttcaccagt 1020  
 gaattctgaa tgctggaatt ggcaatattt caggttcttt ccaactggaa atacctatgc 1080  
 taataatttt agtaagtcaa tagccataga aacctactga caaatgagt attttaacag 1140  
 10 agacagttgt actttcttaa ttttttagcag aagggaatgc atatgtataa tatctatggt 1200  
 gccttctatg tgtaaaaata aatacacaga cac 1233

15 <210> 118  
 <211> 90  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 118

20 Met Ser Ile Ser Ser Leu Leu Asn Asn Thr Thr Phe Ser Thr Gly Phe  
 1 5 10 15

His Lys Phe Arg Gly Lys Ser Met Asn Ile His Glu Val Thr Ile Thr  
 20 25 30

25 Thr Leu Thr Thr Thr Thr Ile Ile Ser Thr Ile Phe Thr Leu Leu Ile  
 35 40 45

30 Arg Lys Leu Pro Pro Arg Leu Pro Glu Val Thr Gln Lys Cys Ile Ser  
 50 55 60

Pro Arg Val Ser Cys Ala Asn Ile Val Ser Tyr Gly Thr Leu Gly Ser  
 65 70 75 80

35 Tyr Pro Asp Pro Gln Leu Leu Glu Ser Cys  
 85 90

40 <210> 119  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

<220>  
 <223> Oligonukleotid

45 <400> 119  
 cacccacct tcgtctttg 19

50 <210> 120  
 <211> 24  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

<220>  
 <223> Oligonukleotid

55 <400> 120  
 gttttacctt tgatctccac tttc 24

EP 2 314 309 A2

<210> 121  
 <211> 4209  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 121  
 agttgcttga aagcaacgtg cctattcaca tggagaatct tccctttcct ttaaaattac 60  
 ttagtgctc atcgctaaac gccccagct ccacaccatg ggtgttgat atcttcctca 120  
 10 ccttgggtgtt tgccctgggg ttcttcttcc tattactccc ctacttatct tacttccatt 180  
 gtgatgacct accctcacca tgcctggga agagaaagt tccagtaggg cggaggcgga 240  
 gggccagagg caggatgaaa aaccacagtc tgagagctgg tagagagtgc ccgagaggcc 300  
 15 tggaggagac ttcggacctt ctttcacaac tgcagagcct cctggggcca caccttgaca 360  
 aagggtgactt tggtcagctc tccggctcag accccccagg tgaggtgggc gaaagagcac 420  
 ctgatggagc ctcccagtc tctcatgagc ctatggaaga tgctgctccc attctctccc 480  
 20 cgttagcttc cccggatcct caagccaagc atcctcagga tctggcctcc accccatcac 540  
 caggccaat gaccacctca gtctcctccc taagtgcctc ccagccacca gaaccttccc 600  
 ttcccctaga acacctca cccgagccac ctgcactttt ccctcaccca ccacacaccc 660  
 25 ctgatcctct ggctgctct cgcctcctc caaaggctt cactgctcct cccctgcggg 720  
 actccacact gataactcca tctcactgtg actcagtggc acttccactg ggcaccgtcc 780  
 ctcaaagctt gtctccacat gaggatttgg tggcttctgt cccagccatc tcaggccttg 840  
 30 gtggctcaaa cagtcagtt tctgcctcct cccggtgga ggagactgcc agaacctcgt 900  
 ggccttttaa ctcatcagtc cagcaagatc ctctttccc ccaccacca gagacctgtc 960  
 agatggaagc tgtagcctg tttttgctca gctctgatgg ccagaatgtc gtggggatac 1020  
 aagtcacaga aacagccaag gtcaacattt gggaaagaaa agaaaatgtt ggatcattta 1080  
 35 caaatcaaat gacccagaa aagcacttaa attctttggg gaatttggct aatcattgg 1140  
 atgctgagca ggacaccaca aaccaaaac ctttctggaa catgggagag aactcgaac 1200  
 agctgcccgg acctcagaag tgctcagatc ctaggctctt gcaggaaagt ttttgaaga 1260  
 40 attatagcca gcttttctgg ggcctcccct ctctgcacag cgagtccctg gtggctaacg 1320  
 cctgggtaac tgacaggtct tatactttac agtctcctc tttcttgtc aatgaaatgt 1380  
 ccaatgtctg ccaattcaa agggagacta caatgtcccc actgcttttc caggcccagc 1440  
 45 ccctgtccca ccgccaacc tttatttcat ccacaccca attcctgcc acacctatgg 1500  
 ctgaggccga ggctcaggcc catcttcagt ctctttccc agtcctatct cctgcttttc 1560  
 catccctgat taagaacact ggagtagctt gccctgcatc gcagaataaa gtgcaagctc 1620  
 50 tctccctacc tgaaactcag caccctgaat ggcctttgtt gaggaacaa ctagaaggtta 1680  
 ggttggcttt accctctagg gtccaaaaat ctcaggacgt ctttagtgtc tccactccta 1740  
 accttccca ggaaagttg acatccattc tgcttgagaa ctttccagtc agtcctgaac 1800

55

## EP 2 314 309 A2

	tccggagaca	actggagcaa	cacataaaaa	agtggatcat	ccaacactgg	ggcaacctgg	1860
	gaaggatcca	agagtctctg	gatctgatgc	agcttcggga	cgaatcacca	gggacaagtc	1920
5	aggccaaggg	caaaccagtc	ccctggcagt	cctccacgtc	cacaggtgaa	agcagcaagg	1980
	aggcacagaa	ggtgaagtcc	cagctagaga	gggacctgtg	cccacatctg	gggcaaattc	2040
	tgggtgagac	cccacaaaat	ctatccaggg	acatgaaaag	cttcccacgg	aaggttctgg	2100
10	gggtgacttc	tgaggagtcg	gaaaggaact	tgaggaagcc	cttgaggagt	gactcgggaa	2160
	gtgatttatt	aagatgcaca	gagaggactc	atatagaaaa	catcctgaaa	gcccacatgg	2220
	gcaggaactt	gggccagacc	aacgagggct	tgatccccgt	gcgtgtgcgt	cgatcctggc	2280
15	ttgctgtcaa	ccaggctctt	cccgtgtcca	acacccatgt	gaaaaccagc	aatctagcag	2340
	ccccgaaaag	tgggaaagcc	tgtgtgaaca	cagcccaggt	gctttccttc	ctcgagccgt	2400
	gtactcagca	ggggttggga	gcccataattg	tgaggttttg	ggccaaacac	aggtggggtc	2460
20	taccctcag	ggtcctcaag	cccattcagt	gctttaaact	ggaaaagggt	tcaccttgt	2520
	cccttacgca	gcttgctggt	ccctcctcag	ccacctgtga	atctggggct	ggctcagaag	2580
	ttgaggtgga	catgttcctt	agaaagccac	caatggcaag	tctgagaaag	caggtgctga	2640
25	ccaaagcatc	tgatcacatg	ccagagagtc	ttctggcctc	ctcacctgca	tgggaagcagt	2700
	tccagagggc	accgagagga	atcccatctt	ggaatgatca	tgggcccttg	aagcctcctc	2760
	cagctggaca	ggagggcagg	tggccatcta	agccccctac	gtacagcctc	acaggcagca	2820
30	cccagcagag	caggagctta	ggagcccaat	cttcaaaggc	tggagagaca	agggaggcag	2880
	tgccacaatg	cagagtcccc	ttggaaacct	gtatgctggc	aaacctccaa	gccacaagtg	2940
	aggatgtgca	tggtttcgag	gctccagggg	ccagcaaaag	ctctctacac	cctagagtgt	3000
35	ctgtctccca	agatccaaga	aagctgtgtc	ttatggagga	ggttgtagt	gaatttgagc	3060
	ctggaatggc	cacaaagtca	gagaccagc	ctcaagttg	tgccgctggt	gtgctccttc	3120
	cagatgggca	agcatctggt	gtgccccacg	cttcagagaa	tttggtttct	caagtgcccc	3180
	agggccatct	ccagagcatg	cctactggga	acatgcgggc	ttcccaggag	ctacatgacc	3240
40	tcatggcagc	cagaaggagc	aaactgggtc	aagaggagcc	cagaaacca	aactgtcaag	3300
	gctcatgcaa	gagccaaagg	ccaatgtttc	cccctattca	caagagtgag	aagtctagga	3360
	agcccaactt	agaaaaacat	gaagaaaggc	ttgaaggatt	gaggactcct	caacttacc	3420
45	cagtcaggaa	aacagaagac	accatcagg	atgaaggcgt	ccagctactg	ccatcaaaga	3480
	aacagcctcc	ttcagtaagc	cactttggag	aaaacatcaa	gcaatttttt	cagtggattt	3540
	tttcaaagaa	aaaaagcaag	ccagcaccag	tactgctga	gagccaaaaa	acagtaaaaa	3600
50	acagatcatg	tgtgtacagc	agcagtgctg	aagctcaggg	tctcatgacg	gcagttggac	3660
	aaatgctgga	caagaaaatg	tcactttgcc	atgctcacca	tgctcgaag	gtaaatacagc	3720
	acaaacagaa	gtttcaagcc	ccagtctgtg	ggtttccctg	caaccacagg	cacctttct	3780
55	actcagaaca	tggcagaata	ctgagctatg	cagccagcag	tcaacaagcc	actctcaaga	3840

EP 2 314 309 A2

gccagggttg tccaacaga gacaggcaaa tcagaaatca acagcccttg aaaagtgtgc 3900  
 5 ggtgcaacaa tgagcaatgg ggcctgcgac atcccaaat cttgcacccc aagaaagctg 3960  
 tatccccagt cagtccccct cagcactggc cgaagacatc cggcgcctct agccaccatc 4020  
 accactgtcc aaggcactgt cttctttggg aaggtatctg atttggctcag tcacaaattc 4080  
 10 ttttttagcc ttcctggag aaaaacaagt cccaagaaa aaattcactc tatgtagaga 4140  
 aaaaatattt tctctcatgt tagtaaatgc agaacattta atattccaca atatatatgg 4200  
 ttttttatt 4209

15 <210> 122  
 <211> 1343  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 122

20 Met Glu Asn Leu Pro Phe Pro Leu Lys Leu Leu Ser Ala Ser Ser Leu  
 1 5 10 15  
 25 Asn Ala Pro Ser Ser Thr Pro Trp Val Leu Asp Ile Phe Leu Thr Leu  
 20 25 30  
 30 Val Phe Ala Leu Gly Phe Phe Phe Leu Leu Leu Pro Tyr Leu Ser Tyr  
 35 40 45  
 35 Phe His Cys Asp Asp Pro Pro Ser Pro Ser Pro Gly Lys Arg Lys Cys  
 50 55 60  
 40 Pro Val Gly Arg Arg Arg Arg Pro Arg Gly Arg Met Lys Asn His Ser  
 65 70 75 80  
 45 Leu Arg Ala Gly Arg Glu Cys Pro Arg Gly Leu Glu Glu Thr Ser Asp  
 85 90 95  
 50 Leu Leu Ser Gln Leu Gln Ser Leu Leu Gly Pro His Leu Asp Lys Gly  
 100 105 110  
 55 Asp Phe Gly Gln Leu Ser Gly Pro Asp Pro Pro Gly Glu Val Gly Glu  
 115 120 125  
 60 Arg Ala Pro Asp Gly Ala Ser Gln Ser Ser His Glu Pro Met Glu Asp  
 130 135 140  
 65 Ala Ala Pro Ile Leu Ser Pro Leu Ala Ser Pro Asp Pro Gln Ala Lys  
 145 150 155 160  
 70 His Pro Gln Asp Leu Ala Ser Thr Pro Ser Pro Gly Pro Met Thr Thr  
 165 170 175  
 75 Ser Val Ser Ser Leu Ser Ala Ser Gln Pro Pro Glu Pro Ser Leu Pro  
 180 185 190

EP 2 314 309 A2

5 Leu Glu His Pro Ser Pro Glu Pro Pro Ala Leu Phe Pro His Pro Pro  
 195 200 205  
 His Thr Pro Asp Pro Leu Ala Cys Ser Pro Pro Pro Lys Gly Phe  
 210 215 220  
 10 Thr Ala Pro Pro Leu Arg Asp Ser Thr Leu Ile Thr Pro Ser His Cys  
 225 230 235 240  
 Asp Ser Val Ala Leu Pro Leu Gly Thr Val Pro Gln Ser Leu Ser Pro  
 245 250 255  
 15 His Glu Asp Leu Val Ala Ser Val Pro Ala Ile Ser Gly Leu Gly Gly  
 260 265  
 Ser Asn Ser His Val Ser Ala Ser Ser Arg Trp Gln Glu Thr Ala Arg  
 275 280 285  
 20 Thr Ser Cys Ala Phe Asn Ser Ser Val Gln Gln Asp Pro Leu Ser Arg  
 290 295 300  
 25 His Pro Pro Glu Thr Cys Gln Met Glu Ala Gly Ser Leu Phe Leu Leu  
 305 310 315 320  
 Ser Ser Asp Gly Gln Asn Val Val Gly Ile Gln Val Thr Glu Thr Ala  
 325 330 335  
 30 Lys Val Asn Ile Trp Glu Glu Lys Glu Asn Val Gly Ser Phe Thr Asn  
 340 345 350  
 35 Gln Met Thr Pro Glu Lys His Leu Asn Ser Leu Gly Asn Leu Ala Lys  
 355 360 365  
 Ser Leu Asp Ala Glu Gln Asp Thr Thr Asn Pro Lys Pro Phe Trp Asn  
 370 375 380  
 40 Met Gly Glu Asn Ser Lys Gln Leu Pro Gly Pro Gln Lys Cys Ser Asp  
 385 390 395 400  
 45 Pro Arg Leu Leu Gln Glu Ser Phe Trp Lys Asn Tyr Ser Gln Leu Phe  
 405 410 415  
 Trp Gly Leu Pro Ser Leu His Ser Glu Ser Leu Val Ala Asn Ala Trp  
 420 425 430  
 50 Val Thr Asp Arg Ser Tyr Thr Leu Gln Ser Pro Pro Phe Leu Phe Asn  
 435 440 445  
 55 Glu Met Ser Asn Val Cys Pro Ile Gln Arg Glu Thr Thr Met Ser Pro  
 450 455 460

EP 2 314 309 A2

5 Leu Leu Phe Gln Ala Gln Pro Leu Ser His Arg Gln Pro Phe Ile Ser  
 465 470 475 480  
 Ser Thr Pro Gln Phe Leu Pro Thr Pro Met Ala Gln Ala Glu Ala Gln  
 485 490 495  
 10 Ala His Leu Gln Ser Ser Phe Pro Val Leu Ser Pro Ala Phe Pro Ser  
 500 505 510  
 Leu Ile Lys Asn Thr Gly Val Ala Cys Pro Ala Ser Gln Asn Lys Val  
 515 520 525  
 15 Gln Ala Leu Ser Leu Pro Glu Thr Gln His Pro Glu Trp Pro Leu Leu  
 530 535 540  
 20 Arg Lys Gln Leu Glu Gly Arg Leu Ala Leu Pro Ser Arg Val Gln Lys  
 545 550 555 560  
 Ser Gln Asp Val Phe Ser Val Ser Thr Pro Asn Leu Pro Gln Glu Ser  
 565 570 575  
 25 Leu Thr Ser Ile Leu Pro Glu Asn Phe Pro Val Ser Pro Glu Leu Arg  
 580 585 590  
 30 Arg Gln Leu Glu Gln His Ile Lys Lys Trp Ile Ile Gln His Trp Gly  
 595 600 605  
 Asn Leu Gly Arg Ile Gln Glu Ser Leu Asp Leu Met Gln Leu Arg Asp  
 610 615 620  
 35 Glu Ser Pro Gly Thr Ser Gln Ala Lys Gly Lys Pro Ser Pro Trp Gln  
 625 630 635  
 40 Ser Ser Thr Ser Thr Gly Glu Ser Ser Lys Glu Ala Gln Lys Val Lys  
 645 650 655  
 Phe Gln Leu Glu Arg Asp Leu Cys Pro His Leu Gly Gln Ile Leu Gly  
 660 665 670  
 45 Glu Thr Pro Gln Asn Leu Ser Arg Asp Met Lys Ser Phe Pro Arg Lys  
 675 680 685  
 Val Leu Gly Val Thr Ser Glu Glu Ser Glu Arg Asn Leu Arg Lys Pro  
 690 695 700  
 50 Leu Arg Ser Asp Ser Gly Ser Asp Leu Leu Arg Cys Thr Glu Arg Thr  
 705 710 715 720  
 55 His Ile Glu Asn Ile Leu Lys Ala His Met Gly Arg Asn Leu Gly Gln  
 725 730 735

EP 2 314 309 A2

Thr Asn Glu Gly Leu Ile Pro Val Arg Val Arg Arg Ser Trp Leu Ala  
 5                   740                   745                   750  
 Val Asn Gln Ala Leu Pro Val Ser Asn Thr His Val Lys Thr Ser Asn  
                  755                   760                   765  
 Leu Ala Ala Pro Lys Ser Gly Lys Ala Cys Val Asn Thr Ala Gln Val  
 10                   770                   775                   780  
 Leu Ser Phe Leu Glu Pro Cys Thr Gln Gln Gly Leu Gly Ala His Ile  
 15                   785                   790                   795                   800  
 Val Arg Phe Trp Ala Lys His Arg Trp Gly Leu Pro Leu Arg Val Leu  
                  805                   810                   815  
 Lys Pro Ile Gln Cys Phe Lys Leu Glu Lys Val Ser Ser Leu Ser Leu  
 20                   820                   825                   830  
 Thr Gln Leu Ala Gly Pro Ser Ser Ala Thr Cys Glu Ser Gly Ala Gly  
                  835                   840                   845  
 Ser Glu Val Glu Val Asp Met Phe Leu Arg Lys Pro Pro Met Ala Ser  
 25                   850                   855                   860  
 Leu Arg Lys Gln Val Leu Thr Lys Ala Ser Asp His Met Pro Glu Ser  
 30                   865                   870                   875                   880  
 Leu Leu Ala Ser Ser Pro Ala Trp Lys Gln Phe Gln Arg Ala Pro Arg  
                  885                   890                   895  
 Gly Ile Pro Ser Trp Asn Asp His Gly Pro Leu Lys Pro Pro Pro Ala  
 35                   900                   905                   910  
 Gly Gln Glu Gly Arg Trp Pro Ser Lys Pro Leu Thr Tyr Ser Leu Thr  
 40                   915                   920                   925  
 Gly Ser Thr Gln Gln Ser Arg Ser Leu Gly Ala Gln Ser Ser Lys Ala  
                  930                   935                   940  
 Gly Glu Thr Arg Glu Ala Val Pro Gln Cys Arg Val Pro Leu Glu Thr  
 45                   945                   950                   955                   960  
 Cys Met Leu Ala Asn Leu Gln Ala Thr Ser Glu Asp Val His Gly Phe  
 50                   965                   970                   975  
 Glu Ala Pro Gly Thr Ser Lys Ser Ser Leu His Pro Arg Val Ser Val  
                  980                   985                   990  
 Ser Gln Asp Pro Arg Lys Leu Cys Leu Met Glu Glu Val Val Ser Glu  
 55                   995                   1000                   1005

EP 2 314 309 A2

5  
Phe Glu Pro Gly Met Ala Thr Lys Ser Glu Thr Gln Pro Gln Val  
1010 1015 1020

10  
Cys Ala Ala Val Val Leu Leu Pro Asp Gly Gln Ala Ser Val Val  
1025 1030 1035

15  
Pro His Ala Ser Glu Asn Leu Val Ser Gln Val Pro Gln Gly His  
1040 1045 1050

20  
Leu Gln Ser Met Pro Thr Gly Asn Met Arg Ala Ser Gln Glu Leu  
1055 1060 1065

25  
His Asp Leu Met Ala Ala Arg Arg Ser Lys Leu Val Gln Glu Glu  
1070 1075 1080

30  
Pro Arg Asn Pro Asn Cys Gln Gly Ser Cys Lys Ser Gln Arg Pro  
1085 1090 1095

35  
Met Phe Pro Pro Ile His Lys Ser Glu Lys Ser Arg Lys Pro Asn  
1100 1105 1110

40  
Leu Glu Lys His Glu Glu Arg Leu Glu Gly Leu Arg Thr Pro Gln  
1115 1120 1125

45  
Leu Thr Pro Val Arg Lys Thr Glu Asp Thr His Gln Asp Glu Gly  
1130 1135 1140

50  
Val Gln Leu Leu Pro Ser Lys Lys Gln Pro Pro Ser Val Ser His  
1145 1150 1155

55  
Phe Gly Glu Asn Ile Lys Gln Phe Phe Gln Trp Ile Phe Ser Lys  
1160 1165 1170

60  
Lys Lys Ser Lys Pro Ala Pro Val Thr Ala Glu Ser Gln Lys Thr  
1175 1180 1185

65  
Val Lys Asn Arg Ser Cys Val Tyr Ser Ser Ser Ala Glu Ala Gln  
1190 1195 1200

70  
Gly Leu Met Thr Ala Val Gly Gln Met Leu Asp Lys Lys Met Ser  
1205 1210 1215

75  
Leu Cys His Ala His His Ala Ser Lys Val Asn Gln His Lys Gln  
1220 1225 1230

80  
Lys Phe Gln Ala Pro Val Cys Gly Phe Pro Cys Asn His Arg His  
1235 1240 1245

85  
Leu Phe Tyr Ser Glu His Gly Arg Ile Leu Ser Tyr Ala Ala Ser  
1250 1255 1260

EP 2 314 309 A2

Ser Gln Gln Ala Thr Leu Lys Ser Gln Gly Cys Pro Asn Arg Asp  
 1265 1270 1275  
 5  
 Arg Gln Ile Arg Asn Gln Gln Pro Leu Lys Ser Val Arg Cys Asn  
 1280 1285 1290  
 10  
 Asn Glu Gln Trp Gly Leu Arg His Pro Gln Ile Leu His Pro Lys  
 1295 1300 1305  
 Lys Ala Val Ser Pro Val Ser Pro Pro Gln His Trp Pro Lys Thr  
 1310 1315 1320  
 15  
 Ser Gly Ala Ser Ser His His His His Cys Pro Arg His Cys Leu  
 1325 1330 1335  
 20  
 Leu Trp Glu Gly Ile  
 1340  
 <210> 123  
 <211> 24  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz  
 25  
 <220>  
 <223> oligonukleotid  
 <400> 123  
 ctattactcc cctacttacc ttac 24  
 30  
 <210> 124  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz  
 35  
 <220>  
 <223> oligonukleotid  
 <400> 124  
 tttcgccac ctcacctg 18  
 40  
 <210> 125  
 <211> 3136  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 45  
 <400> 125  
 gtcgcccgc ctaccgccgc cgccgccgca gggcccgcgc ctgggatgcc gagcgcgccgc 60  
 gccgccgctg cctctgtcct ccgcgcgctg ctacagctgaa ggcgcacagg attcaattac 120  
 50  
 tggacttgct aactctgcca gtgtacgtgc catttctctt ccactatgag aggaccgatt 180  
 gtattgcaca tttgtctggc tttctgtagc cttctgcttt tcagcgttgc cacacaatgt 240  
 ctggccttcc caaaataga aaggaggagg gagatagcac atgttcatgc ggaaaaaggg 300  
 55  
 cagtccgata agatgaacac cgatgaccta gaaaatagct ctgttacctc aaagcagact 360

## EP 2 314 309 A2

ccccaaactgg tggctctga agatccaatg atgatgtcag cagtaccatc ggcaacatca 420  
ttaaataaag cattctcgat taacaaagaa acccagcctg gacaagctgg gctcatgcaa 480  
5 acagaacgcc ctggtgttc cacacctact gagtcagggtg tcccctcagc tgaagaagta 540  
tttggttcca gccagccaga gagaatatct cctgaaagtg gacttgccaa ggccatgtta 600  
accattgcta tcaactgcag tccttctctg actgttgatg aaaaggagga actccttaca 660  
10 agcactaact ttcagcccat tgtagaagag atcacagaaa ccacaaaagg ttttctgaag 720  
tatatggata atcaatcatt tgcaactgaa agtcaggaag gagttggttt gggacattca 780  
ccttcatcct atgtgaatac taaggaaatg ctaaccacca atccaaagac tgagaaattt 840  
15 gaagcagaca cagaccacag gacaacttct tttcctgggtg ctgagtccac agcaggcagt 900  
gagcctggaa gcctcacccc tgataaggag aagccttcgc agatgacagc tgataacacc 960  
caggctgctg ccaccaagca accactcgaa acttccgagt acaccctgag tgttgagcca 1020  
20 gaaactgata gtctgctggg agccccagaa gtcacagtga gtgtcagcac agctgttcca 1080  
gctgcctctg ccttaagtga tgagtgggat gacaccaa tagagagtgt aagccggata 1140  
aggaccccca agcttgagaga caatgaagag actcaggtga gaacggagat gtctcagaca 1200  
25 gcacaagtaa gccatgaggg tatggaagga ggcagcctt ggacagaggc tgacaggtg 1260  
gctctggggc tgctgaagg ggaaacacac acgggcacag ccctgctaag agcgcagggg 1320  
aatgagagat cacctgcttt cactgatcaa agttccttta cccccacaag tctgatggaa 1380  
30 gacatgaaag tttcattgt gaacttgctc caaagtacgg gagacttcac ggaatccacc 1440  
aaggaaaacg atgccctgtt tttcttagaa accactgttt ctgtctctgt atatgagtct 1500  
gaggcagacc aactgttggg aaatacaatg aaagacatca tcaactcaaga gatgacaaca 1560  
35 gctgttcaag agccagatgc cactttatcc atggtgacac aagagcaggt tgctaccctc 1620  
gagcttatca gagacagtgg caagactgag gaagaaaagg aggacccctc tcctgtgtct 1680  
gacgttctg gtgttactca gctgtcaaga agatgggagc ctctggccac tacaatttca 1740  
actacagtcg tcccttgtc ttttgaagtt actcccactg tggaagaaca aatggacaca 1800  
40 gtcacagggc caaatgagga gttcacacca gttctgggat ctccagtgac acctcctgga 1860  
ataatggtgg gggaaaccag catttcccct gcacttctctg ctttggaggc atcctctgag 1920  
agaagaactg ttgttccatc tattactcgt gttaatacag ctgcctcata tggcctggac 1980  
45 caacttgaat ctgaagaggg acaagaagat gaggatgaag aggatgaaga agatgaagat 2040  
gaagaagagg aagatgagga agaagatgag gaagataaag atgcagactc gctggatgag 2100  
ggcttggatg gtgacactga gctgccaggt tttaccctcc ctggtatcac atcccaggaa 2160  
50 ccaggcttag aggagggaaa catggacctg ttggagggag ctacctacca ggtgccagat 2220  
gccctcgagt gggaacagca gaatcaaggc ctggtgagaa gctggatgga aaaattaaaa 2280  
gacaaggctg gttacatgtc tgggatgctg gtgcctgtag gggttgggat agctggagcc 2340  
55 ttgttcatct tgggagccct ctacagcatt aaggttatga atcgccgaag gagaaatggc 2400

EP 2 314 309 A2

ttcaaaaggc ataaaagaaa gcagagagaa ttcaacagca tgcaagatcg agtaatgctc 2460  
 ttagccgaca gctctgaaga tgaattttga attggactgg gttttaattg ggatattcaa 2520  
 5 cgatgctact attctaattt ttattttgga gcagaaaaaa aaaaagaaca acctgccaca 2580  
 ttgctgctat caggccgta gtcctagtgt ctgctgggtg ctgggtagta gatttttctt 2640  
 gtactgagca gaaatggcat gttgtatact aaacgtatca tgcagtattt ggttttattc 2700  
 10 tgtagtgaat tttccacaac cgtgggctac aactcataaa tatgcaacat atatgttttt 2760  
 cagtaggagt tgctacatta ggcagagtaa atattttgta gttttccaca gtgtcttttc 2820  
 cttggtttga attacctgca ttgagaataa tgattgttgc caccaaggca tgcttgactc 2880  
 15 tgagatataa atcttaacaa agaataactt ctcaagatat actctaccta cttgaaacca 2940  
 cagggttgtg ggccatggta catactgcat ttgcatcaaa ctagcagtaa ctcagaatga 3000  
 aatcattttc attaagaagc tctctcagca tattaggatt atatgtagat ttgtatgtat 3060  
 20 tttgcattat gtacttcagt ctcctagttt tattattctc accttccggt ttattcttgg 3120  
 cgaggaaaaa aatgca 3136

<210> 126  
 <211> 774  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 126

30 Met Arg Gly Pro Ile Val Leu His Ile Cys Leu Ala Phe Cys Ser Leu  
 1 5 10 15  
 Leu Leu Phe Ser Val Ala Thr Gln Cys Leu Ala Phe Pro Lys Ile Glu  
 20 25 30  
 35 Arg Arg Arg Glu Ile Ala His Val His Ala Glu Lys Gly Gln Ser Asp  
 35 40 45  
 40 Lys Met Asn Thr Asp Asp Leu Glu Asn Ser Ser Val Thr Ser Lys Gln  
 50 55 60  
 Thr Pro Gln Leu Val Val Ser Glu Asp Pro Met Met Met Ser Ala Val  
 65 70 75 80  
 45 Pro Ser Ala Thr Ser Leu Asn Lys Ala Phe Ser Ile Asn Lys Glu Thr  
 85 90 95  
 50 Gln Pro Gly Gln Ala Gly Leu Met Gln Thr Glu Arg Pro Gly Val Ser  
 100 105 110  
 Thr Pro Thr Glu Ser Gly Val Pro Ser Ala Glu Glu Val Phe Gly Ser  
 115 120 125  
 55 Ser Gln Pro Glu Arg Ile Ser Pro Glu Ser Gly Leu Ala Lys Ala Met  
 130 135 140

EP 2 314 309 A2

5 Leu Thr Ile Ala Ile Thr Ala Thr Pro Ser Leu Thr Val Asp Glu Lys  
 145 150 155 160  
 10 Glu Glu Leu Leu Thr Ser Thr Asn Phe Gln Pro Ile Val Glu Glu Ile  
 165 170 175  
 15 Thr Glu Thr Thr Lys Gly Phe Leu Lys Tyr Met Asp Asn Gln Ser Phe  
 180 185 190  
 20 Ala Thr Glu Ser Gln Glu Gly Val Gly Leu Gly His Ser Pro Ser Ser  
 195 200 205  
 25 Tyr Val Asn Thr Lys Glu Met Leu Thr Thr Asn Pro Lys Thr Glu Lys  
 210 215 220  
 30 Phe Glu Ala Asp Thr Asp His Arg Thr Thr Ser Phe Pro Gly Ala Glu  
 225 230 235 240  
 35 Ser Thr Ala Gly Ser Glu Pro Gly Ser Leu Thr Pro Asp Lys Glu Lys  
 245 250 255  
 40 Pro Ser Gln Met Thr Ala Asp Asn Thr Gln Ala Ala Ala Thr Lys Gln  
 260 265 270  
 45 Pro Leu Glu Thr Ser Glu Tyr Thr Leu Ser Val Glu Pro Glu Thr Asp  
 275 280 285  
 50 Ser Leu Leu Gly Ala Pro Glu Val Thr Val Ser Val Ser Thr Ala Val  
 290 295 300  
 55 Pro Ala Ala Ser Ala Leu Ser Asp Glu Trp Asp Asp Thr Lys Leu Glu  
 305 310 315 320  
 60 Ser Val Ser Arg Ile Arg Thr Pro Lys Leu Gly Asp Asn Glu Glu Thr  
 325 330 335  
 65 Gln Val Arg Thr Glu Met Ser Gln Thr Ala Gln Val Ser His Glu Gly  
 340 345 350  
 70 Met Glu Gly Gly Gln Pro Trp Thr Glu Ala Ala Gln Val Ala Leu Gly  
 355 360 365  
 75 Leu Pro Glu Gly Glu Thr His Thr Gly Thr Ala Leu Leu Ile Ala His  
 370 375 380  
 80 Gly Asn Glu Arg Ser Pro Ala Phe Thr Asp Gln Ser Ser Phe Thr Pro  
 385 390 395 400  
 85 Thr Ser Leu Met Glu Asp Met Lys Val Ser Ile Val Asn Leu Leu Gln  
 405 410 415

EP 2 314 309 A2

Ser Thr Gly Asp Phe Thr Glu Ser Thr Lys Glu Asn Asp Ala Leu Phe  
 420 425 430  
 5 Phe Leu Glu Thr Thr Val Ser Val Ser Val Tyr Glu Ser Glu Ala Asp  
 435 440 445  
 10 Gln Leu Leu Gly Asn Thr Met Lys Asp Ile Ile Thr Gln Glu Met Thr  
 450 455 460  
 Thr Ala Val Gln Glu Pro Asp Ala Thr Leu Ser Met Val Thr Gln Glu  
 465 470 475  
 15 Gln Val Ala Thr Leu Glu Leu Ile Arg Asp Ser Gly Lys Thr Glu Glu  
 485 490 495  
 20 Glu Lys Glu Asp Pro Ser Pro Val Ser Asp Val Pro Gly Val Thr Gln  
 500 505 510  
 Leu Ser Arg Arg Trp Glu Pro Leu Ala Thr Thr Ile Ser Thr Thr Val  
 515 520 525  
 25 Val Pro Leu Ser Phe Glu Val Thr Pro Thr Val Glu Glu Gln Met Asp  
 530 535 540  
 30 Thr Val Thr Gly Pro Asn Glu Glu Phe Thr Pro Val Leu Gly Ser Pro  
 545 550 555 560  
 Val Thr Pro Pro Gly Ile Met Val Gly Glu Pro Ser Ile Ser Pro Ala  
 565 570 575  
 35 Leu Pro Ala Leu Glu Ala Ser Ser Glu Arg Arg Thr Val Val Pro Ser  
 580 585 590  
 Ile Thr Arg Val Asn Thr Ala Ala Ser Tyr Gly Leu Asp Gln Leu Glu  
 595 600 605  
 40 ser Glu Glu Gly Gln Glu Asp Glu Asp Glu Glu Asp Glu Glu Asp Glu  
 610 615 620  
 45 Asp Glu Glu Glu Glu Asp Glu Glu Glu Asp Glu Glu Asp Lys Asp Ala  
 625 630 635 640  
 Asp Ser Leu Asp Glu Gly Leu Asp Gly Asp Thr Glu Leu Pro Gly Phe  
 645 650 655  
 50 Thr Leu Pro Gly Ile Thr Ser Gln Glu Pro Gly Leu Glu Glu Gly Asn  
 660 665 670  
 55 Met Asp Leu Leu Glu Gly Ala Thr Tyr Gln Val Pro Asp Ala Leu Glu  
 675 680 685

EP 2 314 309 A2

Trp Glu Gln Gln Asn Gln Gly Leu Val Arg Ser Trp Met Glu Lys Leu  
 690 695 700  
 5 Lys Asp Lys Ala Gly Tyr Met Ser Gly Met Leu Val Pro Val Gly Val  
 705 710 715  
 Gly Ile Ala Gly Ala Leu Phe Ile Leu Gly Ala Leu Tyr Ser Ile Lys  
 725 730 735  
 10 Val Met Asn Arg Arg Arg Arg Asn Gly Phe Lys Arg His Lys Arg Lys  
 740 745 750  
 15 Gln Arg Glu Phe Asn Ser Met Gln Asp Arg Val Met Leu Leu Ala Asp  
 755 760 765  
 Ser Ser Glu Asp Glu Phe  
 770  
 20  
 <210> 127  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz  
 25  
 <220>  
 <223> Oligonukleotid  
 <400> 127  
 ccctccctgg tatcacat 18  
 30  
 <210> 128  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz  
 35  
 <220>  
 <223> Oligonukleotid  
 <400> 128  
 caccagcatc ccagacat 18  
 40  
 <210> 129  
 <211> 3627  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 45  
 <400> 129  
 gggactgggg ggttcccaga tccttgaagc tcaactcggc tcctcactct cactgcattt 60  
 cccaccttcc tgtgggcctt gcggcatctt catcactgag gcacctgggtt acgcttcacc 120  
 tcttgtttcc tgccctcact gcattccctc acctctacct ttttatcctt ccaccctagg 180  
 cttctctcct cctcttccc tcaactcctga ctcttctct tcccagcggg cggctggagg 240  
 50 accgctcagt ctctctctc tcaactccct tcctctctct caccttcacc acccaacacc 300  
 tccctccctg cctctttctt tctgctccct cattctctcc ccaccactct cttctcgtgg 360  
 55

EP 2 314 309 A2

ccccccttgcc cgcgcgccct cttcccttcc ccttgccctca ctctctcagc tttcttccca 420  
 cagttgagct cgggcagctc tttctgggga tagctatggg gctttggggg aagaaagggg 480  
 5 cagtggtctcc ccatgaccag agtccaagac gaagacctaa aaaagggcct atcaagaaaa 540  
 aaatggtgaa gagggaaaaa cagaagcgca atatggagga actgaagaag gaagtgggtca 600  
 tggatgatca caaattaacc ttggaagagc tgagcaccaa gtactccgtg gacctgacaa 660  
 10 agggccatag ccaccaaaagg gcaaaggaaa tcctgactcg aggtggacc ctaactgtta 720  
 cccaccccc caccactcca gaatgggtca aattctgtaa gcaactgttc ggaggcttct 780  
 ccctcctact atggactggg gccattctct gctttgtggc ctacagcatc cagatatatt 840  
 15 tcaatgagga gcctaccaa gacaacctct acctgagcat cgtactgtcc gtcgtgggtca 900  
 tcgtcactgg ctgcttctcc tattatcagg aggccaagag ctccaagatc atggagtctt 960  
 ttaagaacat ggtgcctcag caagctctgg taattcgagg aggagagaag atgcaaatta 1020  
 atgtacaaga ggtggtgttg ggagacctgg tggaaatcaa ggggtggagac cgagtccctg 1080  
 20 ctgacctccg gcttatctct gcacaaggat gtaagggtga caactcatcc ttgactgggg 1140  
 agtcagaacc ccagagccgc tcccctgact tcacccatga gaaccctctg gagacccgaa 1200  
 acatctgctt cttttccacc aactgtgtgg aaggaaccgc ccggggattt gtgattgcta 1260  
 25 cgggagactc cacagtgatg ggcagaattg cctcccctgac gtcaggcctg gcggttggcc 1320  
 agacacctat cgctgctgag atcgaacct tcattccatct gatcactgtg gtggccgtct 1380  
 tccttggtgt cacttttttt gcgctctcac ttctcttggg ctatggttgg ctggaggcta 1440  
 30 tcatttttct cattggcatc attgtggcca atgtgcctga ggggctgttg gccacagtca 1500  
 ctgtgtgcct gaccctcaca gccaagcgca tggcgcggaa gaactgcctg gtgaagaacc 1560  
 tggaggcggg ggagacgctg ggctccacgt ccaccatctg ctgagacaag acgggcaccc 1620  
 35 tcaccagaa ccgcatgacc gtcgcccaca tgtggttga tatgaccgtg tatgaggccg 1680  
 acaccactga agaacagact ggaaaaacat ttaccaagag ctctgatacc tggtttatgc 1740  
 tggcccgaat cgctggcctc tgcaaccggg ctgactttaa ggctaatcag gagatcctgc 1800  
 ccattgctaa gagggccaca acaggtgatg cttccgagtc agccctcctc aagttcatcg 1860  
 40 agcagtctta cagctctgtg gcggagatga gagagaaaaa cccaaggtg gcagagattc 1920  
 ctttaattc taccaacaag taccagatgt ccatccacct tcgggaggac agctcccaga 1980  
 cccacgtact gatgatgaag ggtgctccgg agaggatctt ggagttttgt tctacctttc 2040  
 45 ttctgaatgg gcaggagtac tcaatgaacg atgaaatgaa ggaagccttc caaaatgcct 2100  
 acttagaact gggaggtctg ggggaacgtg tgctaggctt ctgcttcttg aatctgccta 2160  
 gcagcttctc caagggattc ccatttaata cagatgaaat aaatttcccc atggacaacc 2220  
 50 tttgttttgt gggcctcata tccatgattg accctccccg agctgcagtg cctgatgctg 2280  
 tgagcaagtg tcgagtgca ggaattaagg tgatcatggt aacaggagat catcccatta 2340  
 cagctaaggc cattgccaag ggtgtgggca tcattctcaga aggcactgag acggcagagg 2400

55

EP 2 314 309 A2

aagtcgctgc cgggcttaag atccctatca gcaaggctga tgccagtgct gccaaagcca 2460  
 ttgtggtgca tgggtgcagaa ctgaaggaca tacagtccaa gcagcttgat cagatcctcc 2520  
 5 agaaccaccc tgagatcgtg tttgctcgga cctcccctca gcagaagctc atcattgtcg 2580  
 agggatgtca gaggctggga gccgttgtgg ccgtgacagg tgacgggggtg aacgactccc 2640  
 ctgctgctgaa gaaggctgac attggcattg ccatgggcat ctctggctct gacgtctcta 2700  
 10 agcaggcagc cgacatgac ctgctggatg acaactttgc ctccatcgtc acggggggtgg 2760  
 aggagggccg cctgatcttt gacaacctga agaaatccat catgtacacc ctgaccagca 2820  
 acatccccga gatcacgcc ttctgatgt tcatcatcct cggataacc ctgcctctgg 2880  
 gaaccataac catcctctgc attgatctcg gcaactgacat ggtccctgcc atctccttgg 2940  
 15 cttatgagtc agctgaaagc gacatcatga agaggcttcc aaggaacca aagacggata 3000  
 atctggtgaa ccaccgtctc attggcatgg cctatggaca gattgggatg atccaggctc 3060  
 tggctggatt ctttacctac tttgtaatcc tggctgagaa tggttttagg cctgttgatc 3120  
 20 tgctgggcat ccgcctccac tgggaagata aatacttgaa tgacctggag gacagctacg 3180  
 gacagcagtg gacctatgag caacgaaaag ttgtggagtt cacatgcaa acggcctttt 3240  
 ttgtcaccat cgtggttgtg cagtgggagg atctcatcat ctccaagact cgccgcaact 3300  
 25 cacttttcca gcagggcatg agaaacaaag tcttaataatt tgggatcctg gaggagacac 3360  
 tcttggctgc atttctgtcc tacactccag gcatggacgt ggccctgcga atgtaccac 3420  
 tcaagataac ctggtggctc tgtgccattc cctacagtat tctcatctc gtctatgatg 3480  
 30 aaatcagaaa actcctcatc cgtcagcacc cggatggctg ggtggaaagg gagacgtact 3540  
 actaaactca gcagatgaag agcttcatgt gacacagggg tgttgtgaga gctgggatgg 3600  
 ggccagagat tataagtttg acacaac 3627

35 <210> 130  
 <211> 1029  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

40 <400> 130

Met Gly Leu Trp Gly Lys Lys Gly Thr Val Ala Pro His Asp Gln Ser  
 1 5 10 15

45 Pro Arg Arg Arg Pro Lys Lys Gly Leu Ile Lys Lys Lys Met Val Lys  
 20 25 30

Arg Glu Lys Gln Lys Arg Asn Met Glu Glu Leu Lys Lys Glu Val Val  
 35 40 45

50 Met Asp Asp His Lys Leu Thr Leu Glu Glu Leu Ser Thr Lys Tyr Ser  
 50 55 60

55 Val Asp Leu Thr Lys Gly His Ser His Gln Arg Ala Lys Glu Ile Leu  
 65 70 75 80

EP 2 314 309 A2

Thr Arg Gly Gly Pro Asn Thr Val Thr Pro Pro Pro Thr Thr Pro Glu  
 85 90 95  
 5 Trp Val Lys Phe Cys Lys Gln Leu Phe Gly Gly Phe Ser Leu Leu Leu  
 100 105 110  
 Trp Thr Gly Ala Ile Leu Cys Phe Val Ala Tyr Ser Ile Gln Ile Tyr  
 115 120 125  
 10 Phe Asn Glu Glu Pro Thr Lys Asp Asn Leu Tyr Leu Ser Ile Val Leu  
 130 135 140  
 15 Ser Val Val Val Ile Val Thr Gly Cys Phe Ser Tyr Tyr Gln Glu Ala  
 145 150 155 160  
 Lys Ser Ser Lys Ile Met Glu Ser Phe Lys Asn Met Val Pro Gln Gln  
 165 170 175  
 20 Ala Leu Val Ile Arg Gly Gly Glu Lys Met Gln Ile Asn Val Gln Glu  
 180 185 190  
 25 Val Val Leu Gly Asp Leu Val Glu Ile Lys Gly Gly Asp Arg Val Pro  
 195 200 205  
 Ala Asp Leu Arg Leu Ile Ser Ala Gln Gly Cys Lys Val Asp Asn Ser  
 210 215 220  
 30 Ser Leu Thr Gly Glu Ser Glu Pro Gln Ser Arg Ser Pro Asp Phe Thr  
 225 230 235 240  
 35 His Glu Asn Pro Leu Glu Thr Arg Asn Ile Cys Phe Phe Ser Thr Asn  
 245 250 255  
 Cys Val Glu Gly Thr Ala Arg Gly Ile Val Ile Ala Thr Gly Asp Ser  
 260 265 270  
 40 Thr Val Met Gly Arg Ile Ala Ser Leu Thr Ser Gly Leu Ala Val Gly  
 275 280 285  
 Gln Thr Pro Ile Ala Ala Glu Ile Glu His Phe Ile His Leu Ile Thr  
 290 295 300  
 45 Val Val Ala Val Phe Leu Gly Val Thr Phe Phe Ala Leu Ser Leu Leu  
 305 310 315 320  
 50 Leu Gly Tyr Gly Trp Leu Glu Ala Ile Ile Phe Leu Ile Gly Ile Ile  
 325 330 335  
 55 Val Ala Asn Val Pro Glu Gly Leu Leu Ala Thr Val Thr Val Cys Leu  
 340 345 350

EP 2 314 309 A2

Thr Leu Thr Ala Lys Arg Met Ala Arg Lys Asn Cys Leu Val Lys Asn  
 355 360 365  
 5  
 Leu Glu Ala Val Glu Thr Leu Gly Ser Thr Ser Thr Ile Cys Ser Asp  
 370 375 380  
 Lys Thr Gly Thr Leu Thr Gln Asn Arg Met Thr Val Ala His Met Trp  
 385 390 395 400  
 10  
 Phe Asp Met Thr Val Tyr Glu Ala Asp Thr Thr Glu Glu Gln Thr Gly  
 405 410 415  
 Lys Thr Phe Thr Lys Ser Ser Asp Thr Trp Phe Met Leu Ala Arg Ile  
 420 425 430  
 15  
 Ala Gly Leu Cys Asn Arg Ala Asp Phe Lys Ala Asn Gln Glu Ile Leu  
 435 440 445  
 20  
 Pro Ile Ala Lys Arg Ala Thr Thr Gly Asp Ala Ser Glu Ser Ala Leu  
 450 455 460  
 Leu Lys Phe Ile Glu Gln Ser Tyr Ser Ser Val Ala Glu Met Arg Glu  
 465 470 475 480  
 25  
 Lys Asn Pro Lys Val Ala Glu Ile Pro Phe Asn Ser Thr Asn Lys Tyr  
 485 490 495  
 30  
 Gln Met Ser Ile His Leu Arg Glu Asp Ser Ser Gln Thr His Val Leu  
 500 505  
 Met Met Lys Gly Ala Pro Glu Arg Ile Leu Glu Phe Cys Ser Thr Phe  
 515 520 525  
 35  
 Leu Leu Asn Gly Gln Glu Tyr Ser Met Asn Asp Glu Met Lys Glu Ala  
 530 535 540  
 40  
 Phe Gln Asn Ala Tyr Leu Glu Leu Gly Gly Leu Gly Glu Arg Val Leu  
 545 550 555 560  
 Gly Phe Cys Phe Leu Asn Leu Pro Ser Ser Phe Ser Lys Gly Phe Pro  
 565 570 575  
 45  
 Phe Asn Thr Asp Glu Ile Asn Phe Pro Met Asp Asn Leu Cys Phe Val  
 580 585 590  
 50  
 Gly Leu Ile Ser Met Ile Asp Pro Pro Arg Ala Ala Val Pro Asp Ala  
 595 600 605  
 Val Ser Lys Cys Arg Ser Ala Gly Ile Lys Val Ile Met Val Thr Gly  
 610 615 620  
 55

EP 2 314 309 A2

Asp His Pro Ile Thr Ala Lys Ala Ile Ala Lys Gly Val Gly Ile Ile  
 625 630 635 640  
 5 Ser Glu Gly Thr Glu Thr Ala Glu Glu Val Ala Ala Arg Leu Lys Ile  
 645 650 655  
 Pro Ile Ser Lys Val Asp Ala Ser Ala Ala Lys Ala Ile Val Val His  
 660 665 670  
 10 Gly Ala Glu Leu Lys Asp Ile Gln Ser Lys Gln Leu Asp Gln Ile Leu  
 675 680 685  
 Gln Asn His Pro Glu Ile Val Phe Ala Arg Thr Ser Pro Gln Gln Lys  
 690 695 700  
 15 Leu Ile Ile Val Glu Gly Cys Gln Arg Leu Gly Ala Val Val Ala Val  
 705 710 715 720  
 20 Thr Gly Asp Gly Val Asn Asp Ser Pro Ala Leu Lys Lys Ala Asp Ile  
 725 730 735  
 Gly Ile Ala Met Gly Ile Ser Gly Ser Asp Val Ser Lys Gln Ala Ala  
 740 745 750  
 25 Asp Met Ile Leu Leu Asp Asp Asn Phe Ala Ser Ile Val Thr Gly Val  
 755 760 765  
 30 Glu Glu Gly Arg Leu Ile Phe Asp Asn Leu Lys Lys Ser Ile Met Tyr  
 770 775 780  
 Thr Leu Thr Ser Asn Ile Pro Glu Ile Thr Pro Phe Leu Met Phe Ile  
 785 790 795 800  
 35 Ile Leu Gly Ile Pro Leu Pro Leu Gly Thr Ile Thr Ile Leu Cys Ile  
 805 810 815  
 40 Asp Leu Gly Thr Asp Met Val Pro Ala Ile Ser Leu Ala Tyr Glu Ser  
 820 825 830  
 Ala Glu Ser Asp Ile Met Lys Arg Leu Pro Arg Asn Pro Lys Thr Asp  
 835 840 845  
 45 Asn Leu Val Asn His Arg Leu Ile Gly Met Ala Tyr Gly Gln Ile Gly  
 850 855 860  
 50 Met Ile Gln Ala Leu Ala Gly Phe Phe Thr Tyr Phe Val Ile Leu Ala  
 865 870 875 880  
 55 Glu Asn Gly Phe Arg Pro Val Asp Leu Leu Gly Ile Arg Leu His Trp  
 885 890 895

EP 2 314 309 A2

5 Glu Asp Lys Tyr Leu Asn Asp Leu Glu Asp Ser Tyr Gly Gln Gln Trp  
 900 905 910  
 Thr Tyr Glu Gln Arg Lys Val Val Glu Phe Thr Cys Gln Thr Ala Phe  
 915 920 925  
 10 Phe Val Thr Ile Val Val Val Gln Trp Ala Asp Leu Ile Ile Ser Lys  
 930 935 940  
 Thr Arg Arg Asn Ser Leu Phe Gln Gln Gly Met Arg Asn Lys Val Leu  
 945 950 955 960  
 15 Ile Phe Gly Ile Leu Glu Glu Thr Leu Leu Ala Ala Phe Leu Ser Tyr  
 965 970 975  
 Thr Pro Gly Met Asp Val Ala Leu Arg Met Tyr Pro Leu Lys Ile Thr  
 980 985 990  
 20 Trp Trp Leu Cys Ala Ile Pro Tyr Ser Ile Leu Ile Phe Val Tyr Asp  
 995 1000 1005  
 25 Glu Ile Arg Lys Leu Leu Ile Arg Gln His Pro Asp Gly Trp Val  
 1010 1015 1020  
 30 Glu Arg Glu Thr Tyr Tyr  
 1025  
 35 <210> 131  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz  
 <220>  
 <223> oligonukleotid  
 <400> 131  
 tgtaatcctg gctgagaatg g 21  
 40  
 45 <210> 132  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz  
 <220>  
 <223> oligonukleotid  
 <400> 132  
 aagtgagttg cggcgagt 18  
 50  
 55 <210> 133  
 <211> 279  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 133

EP 2 314 309 A2

atgtatgtaa aaattgcaaa acatctcaat gatgtttatg cccccagaa ggtactgtgt 60  
 cacgggatct catatattct ggctgtcatt gtcataataa gccactcttg gtcatatgga 120  
 5 aaagcattca gctgctccct gcctttgctc acagcgtgtg gtactctctt agaagctatt 180  
 cctgtcctat ttaggcagtt attcctgctt cttgtgttgg acctgaagtc aacagggcca 240  
 gcaatagaga agaaagatga tgtgaaggag agcaactga 279  
  
 10 <210> 134  
 <211> 92  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 134  
 15 Met Tyr Val Lys Ile Ala Lys His Leu Asn Asp Val Tyr Ala Pro Gln  
 1 5 10 15  
  
 20 Lys Val Leu Cys His Gly Ile Ser Tyr Ile Leu Ala Val Ile Val Ile  
 20 25 30  
  
 25 Ile Ser His Ser Trp Ser Tyr Gly Lys Ala Phe Ser Cys Ser Leu Pro  
 35 40 45  
  
 30 Leu Leu Thr Ala Cys Gly Thr Leu Leu Glu Ala Ile Pro Val Leu Phe  
 50 55 60  
  
 Arg Gln Leu Phe Leu Leu Leu Val Leu Asp Leu Lys Ser Thr Gly Pro  
 65 70 75 80  
  
 Ala Ile Glu Lys Lys Asp Asp Val Lys Glu Ser Asn  
 85 90  
  
 35 <210> 135  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz  
  
 40 <220>  
 <223> Oligonukleotid  
  
 <400> 135  
 tgctccctgc ctttgctcac 20  
  
 45 <210> 136  
 <211> 24  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz  
  
 50 <220>  
 <223> Oligonukleotid  
  
 <400> 136  
 ggtacttggg ctcgaacgat gatc 24  
  
 55 <210> 137  
 <211> 1569

EP 2 314 309 A2

<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<400> 137

5 atgcctgtag ggggtggccc tgagagtgtg ggcaggtgca atggctgtca atgccacata 60  
 aagggcaagg ggatctacat cctaaacagt gaaagaccag tgcccggaga ctacatctac 120  
 atcaggaaga agaagcagca aaattctgac ccacagccca agaggggtcg gggcagcaga 180  
 10 acctcagcca cagccaatca cagcggggtc cttcggggag gggcgtggcc tgacaacttc 240  
 ggcgacgcgg ctggaccaat ccggacggag gagagcgaag ctctctgca ctgggccag 300  
 gtgcgctcct cagcgtctcc ggggtggcggg gcgcgcggga tggaggagtc ttgggaggct 360  
 15 gcgcccggag gccaagccgg ggcagagctc ccaatggagc ccgtgggaag cctgggtccc 420  
 acgctggagc agccgcaggt gcccgcgaag gtgcgacaac ctgaaggctc cgaaagcagc 480  
 ccaagtccgg ccggggccgt ggagaaggcg gcgggcgag gcctggagcc ctcgagcaag 540  
 20 aaaaagccgc cttegcctcg ccccgggtcc ccgcgcgtgc cgccgctcag cctgggctac 600  
 ggggtctgcc ccgagccgcc gtcaccgggc cctgccttgg tcaagctgcc ccggaatggc 660  
 gaggcgcccc gggctgagcc tgcgcccagc gcctggggcg ccatggagct gcaggtagat 720  
 25 gtgcgcgtag agcccgtggg cgcggccggg ggcagcagca cgccatcgcc caggccctcc 780  
 acgcgcttcc tcaaggtgcc ggtgcccag tcccctgcct tctcccgcca cgcggacccg 840  
 gcgcaccagc tcctgctgcy cgcaccatcc cagggcggca cgtggggccg ccgctcgccg 900  
 ctggctgtag cccggacgga gagcggctgc gacgcagagg gccgggcccag ccccgcggaa 960  
 30 ggaagcgccg gctccccggg ctccccacg tgctgccgct gcaaggagct ggggctggag 1020  
 aaggaggatg cggcgtgtt gccccgcgcg gggttggacg gcgacgagaa gctgccccgg 1080  
 gccgtaacgc ttacggggct acccatgtac gtgaagtccc tgtactgggc cctggcgctt 1140  
 35 atggctgtgc tcctggcagt ctctgggggt gtcattgtgg tcctggcctc aagagcagga 1200  
 gccagatgcc agcagtgcc cccaggctgg gtgtgtccg aggagcactg ttactacttc 1260  
 tctgcagaag cgcaggcctg ggaagccagc caggctttct gctcagccta ccacgctacc 1320  
 40 ctccccctgc taagccacac ccaggacttc ctgggcagat acccagtctc caggcactcc 1380  
 tgggtggggg cctggcgagg cccccagggc tggcactgga tcgacgaggc cccactcccg 1440  
 ccccagctac tccctgagga cggcgaggac aatctggata tcaactgtgg ggccctggag 1500  
 45 gaaggcacgc tgggtggctgc aaactgcagc actccaagac cctgggtctg tgccaagggg 1560  
 acccagtga 1569

<210> 138  
<211> 522  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 138

55 Met Pro Val Gly Gly Gly Pro Glu Ser Val Gly Arg Cys Asn Gly Cys  
 1 5 10 15

EP 2 314 309 A2

5 Gln Cys His Ile Lys Gly Lys Gly Ile Tyr Ile Leu Asn Ser Glu Arg  
 20 25 30  
 10 Pro Val Pro Gly Asp Tyr Ile Tyr Ile Arg Lys Lys Lys Gln Gln Asn  
 35 40 45  
 15 Ser Asp Pro Gln Pro Lys Arg Gly Arg Gly Ser Arg Thr Ser Ala Thr  
 50 55 60  
 20 Ala Asn His Ser Gly Val Leu Arg Gly Gly Ala Trp Pro Asp Asn Phe  
 65 70 75 80  
 25 Gly Asp Ala Ala Gly Pro Ile Arg Thr Glu Glu Ser Glu Ala Pro Leu  
 85 90 95  
 30 His Trp Ala Gln Val Arg Ser Ser Ala Ser Pro Gly Gly Gly Ala Arg  
 100 105 110  
 35 Gly Met Glu Glu Ser Trp Glu Ala Ala Pro Gly Gly Gln Ala Gly Ala  
 115 120 125  
 40 Glu Leu Pro Met Glu Pro Val Gly Ser Leu Val Pro Thr Leu Glu Gln  
 130 135 140  
 45 Pro Gln Val Pro Ala Lys Val Arg Gln Pro Glu Gly Pro Glu Ser Ser  
 145 150 155 160  
 50 Pro Ser Pro Ala Gly Ala Val Glu Lys Ala Ala Gly Ala Gly Leu Glu  
 165 170 175  
 55 Pro Ser Ser Lys Lys Lys Pro Pro Ser Pro Arg Pro Gly Ser Pro Arg  
 180 185 190  
 60 Val Pro Pro Leu Ser Leu Gly Tyr Gly Val Cys Pro Glu Pro Pro Ser  
 195 200 205  
 65 Pro Gly Pro Ala Leu Val Lys Leu Pro Arg Asn Gly Glu Ala Pro Gly  
 210 215 220  
 70 Ala Glu Pro Ala Pro Ser Ala Trp Ala Pro Met Glu Leu Gln Val Asp  
 225 230 235 240  
 75 Val Arg Val Lys Pro Val Gly Ala Ala Gly Gly Ser Ser Thr Pro Ser  
 245 250 255  
 80 Pro Arg Pro Ser Thr Arg Phe Leu Lys Val Pro Val Pro Glu Ser Pro  
 260 265 270  
 85 Ala Phe Ser Arg His Ala Asp Pro Ala His Gln Leu Leu Leu Arg Ala  
 275 280 285

EP 2 314 309 A2

Pro Ser Gln Gly Gly Thr Trp Gly Arg Arg Ser Pro Leu Ala Ala Ala  
 290 295 300  
 5  
 Arg Thr Glu Ser Gly Cys Asp Ala Glu Gly Arg Ala Ser Pro Ala Glu  
 305 310 315 320  
 10  
 Gly Ser Ala Gly Ser Pro Gly Ser Pro Thr Cys Cys Arg Cys Lys Glu  
 325 330 335  
 15  
 Leu Gly Leu Glu Lys Glu Asp Ala Ala Leu Leu Pro Arg Ala Gly Leu  
 340 345 350  
 20  
 Asp Gly Asp Glu Lys Leu Pro Arg Ala Val Thr Leu Thr Gly Leu Pro  
 355 360 365  
 Met Tyr Val Lys Ser Leu Tyr Trp Ala Leu Ala Phe Met Ala Val Leu  
 370 375 380  
 25  
 Leu Ala Val Ser Gly Val Val Ile Val Val Leu Ala Ser Arg Ala Gly  
 385 390 395 400  
 30  
 Ala Arg Cys Gln Gln Cys Pro Pro Gly Trp Val Leu Ser Glu Glu His  
 405 410 415  
 Cys Tyr Tyr Phe Ser Ala Glu Ala Gln Ala Trp Glu Ala Ser Gln Ala  
 420 425 430 435  
 35  
 Phe Cys Ser Ala Tyr His Ala Thr Leu Pro Leu Leu Ser His Thr Gln  
 435 440 445  
 Asp Phe Leu Gly Arg Tyr Pro Val Ser Arg His Ser Trp Val Gly Ala  
 450 455 460  
 40  
 Trp Arg Gly Pro Gln Gly Trp His Trp Ile Asp Glu Ala Pro Leu Pro  
 465 470 475 480  
 Pro Gln Leu Leu Pro Glu Asp Gly Glu Asp Asn Leu Asp Ile Asn Cys  
 485 490 495  
 45  
 Gly Ala Leu Glu Glu Gly Thr Leu Val Ala Ala Asn Cys Ser Thr Pro  
 500 505 510  
 Arg Pro Trp Val Cys Ala Lys Gly Thr Gln  
 515 520  
 50  
 <210> 139  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz  
 55  
 <220>

<223> Oligonukleotid  
 <400> 139  
 5 gagaaggagg atcgggcg 18

<210> 140  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz  
 10

<220>  
 <223> Oligonukleotid  
 <400> 140  
 15 ggaccacaat gacaaccca g 21

<210> 141  
 <211> 2217  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 20

<400> 141  
 atggtttgca cgttcgattc tgagcttctg aattgtcaaa ggaaagatga atataatcag 60  
 ttccagactt atcgggcca taaaataaaa gccaaaagaa gcatagccac tcttgaaaac 120  
 25 ctgaagaaat tattgccacg tggtcccaaa aacagtgcc tgagtgatga aatgacaaag 180  
 cttcaciaag gagctaagcc atgcaaatca aatacatttg gatgttttcc tattcatcag 240  
 gctgtacttt caggttcaa agaatgcatg gaaataatat tgaagtttg tgaagagcac 300  
 gggtagcagca gacagtgtca catcaacttt gtggataacg ggaaagccag ccctctccat 360  
 30 ctggctgtgc aaaatggtga cttggaaatg atgaaaatgt gcctggacaa tgggtgataa 420  
 atagacctag tggagatgca acagatcaaa gagctggtaa tggatgaaga caacgatggg 480  
 tgtactctc tacattatgc atgtagacag gggggccctg gttctgtaa taacctactt 540  
 35 ggctttaatg tgtcattca ttccaaaagc aaagataaga aatcacctct gcattttgca 600  
 gccagttatg ggcgtatcaa tacctgtcag aggctcctac aagacataag tgatacgagg 660  
 cttctgaatg aaggggacct tcatggaatg actcctctcc atctggcagc aaagaatgga 720  
 40 catgataaag tagttcagct tcttctgaaa aaaggtgcat tgtttctcag atgggatgaa 780  
 tgtcttaagg tttttagtca ttattctcca aacaataaat gtccaattht ggaaatgatc 840  
 gaatacctcc ctgaatgcat gaagaaagtt ctacccttct tttctaattgt tcacgtaaga 900  
 45 cctgctcaa accagaatca aataaacat ggagaacaca ggttggctta cggatttata 960  
 gccatatga taaatctagg attttactgt cttggctca taccaatgac ctttcttgtt 1020  
 gtcagaataa aaccaggaat ggctttcaac tctgctggaa tcatcaataa aactagtgat 1080  
 50 cattcagaaa tactagataa catgaattca agtctaataa caatttgtat gatttttagtt 1140  
 ttttgctcaa gtatattagg gtatgtcaaa gaagtggttc aaattttcca acagaaaagg 1200  
 aattacttta tggatattag cagtagtact gaatggatta tcaacacgat gggccccatt 1260  
 55 ttagtgctgc cttgttcac tgaatatgca gccatctgc aatttgagaa ttgtggaatt 1320

EP 2 314 309 A2

ttcattgtta tattggaggt aatttttaaa actttgttga ggtctgcagt tgtatttttc 1380  
 ttccttcttt tggcttttgg actcagcttt tacgtcctcc tgaatttaca gtccttccta 1440  
 5 gaaccatttc tgaagaataa attggcacat ccagttctgt cctttgcaca gcttatttcc 1500  
 ttcacagtat ttgccccaat tgcctcatg aatttactta ttggtttggc agttgggtgac 1560  
 attgctgagg tccagaaaca tgcacattg aagaggatag ctatgcagaa gctgccatgc 1620  
 10 tgttgcatac gcaaagtgga tcggaaatcc accgccgtat gtcccaacaa acccagatgt 1680  
 gatgggacat tatttcaagt cctactcgt ctaggcccc taccctaga agaaaataga 1740  
 aacataaaaa gttttcttcc tactgagatc actgttaaga ggactcacga acaccttct 1800  
 15 tctgcagggt ttggatca tgggaaacat acctgtcct tgcttttggg agaagagtgg 1860  
 ctccctctga atgtagtaca ctctcttgc tctgccttca gagtgggttg ccagatcttt 1920  
 cccattagac attttcagtg gattcatgtg aatgagccgc aactggcaa tttaaaagag 1980  
 20 aaattggctg ctccatacat cactcaccag atcaagccat tcttgcgagc agctgggttt 2040  
 tgcacagtga aggtggcca gagagatgac atctctgtgt ggagtgtgga tttcaggtgg 2100  
 ctcaatgcat ggggaagcagc gattcgaaag cagtctctca gacaatctga gatggaggaa 2160  
 25 ctgagctgct cgctgctgct gcgtgtcact gatgtgcaca caagaagctt gtattag 2217

<210> 142  
 <211> 738  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 142

Met Val Cys Thr Phe Asp Ser Glu Leu Leu Asn Cys Gln Arg Lys Asp  
 1 5 10  
 35 Glu Tyr Asn Gln Phe Gln Thr Tyr Arg Ala His Lys Ile Lys Ala Lys  
 20 25 30  
 40 Arg Ser Ile Ala Thr Pro Glu Asn Leu Lys Lys Leu Leu Pro Arg Val  
 35 40 45  
 Pro Lys Asn Ser Ala Leu Ser Asp Glu Met Thr Lys Leu His Lys Gly  
 50 55 60  
 45 Ala Lys Pro Cys Lys Ser Asn Thr Phe Gly Cys Phe Pro Ile His Gln  
 65 70 75 80  
 50 Ala Val Leu Ser Gly Ser Lys Glu Cys Met Glu Ile Ile Leu Lys Phe  
 85 90 95  
 Gly Glu Glu His Gly Tyr Ser Arg Gln Cys His Ile Asn Phe Val Asp  
 100 105 110  
 55 Asn Gly Lys Ala Ser Pro Leu His Leu Ala Val Gln Asn Gly Asp Leu  
 115 120 125

EP 2 314 309 A2

5  
 Glu Met Met Lys Met Cys Leu Asp Asn Gly Val Gln Ile Asp Leu Val  
 130 135 140

10  
 Glu Met Gln Gln Ile Lys Glu Leu Val Met Asp Glu Asp Asn Asp Gly  
 145 150 155 160

15  
 Cys Thr Pro Leu His Tyr Ala Cys Arg Gln Gly Gly Pro Gly Ser Val  
 165 170 175

20  
 Asn Asn Leu Leu Gly Phe Asn Val Ser Ile His Ser Lys Ser Lys Asp  
 180 185 190

25  
 Lys Lys Ser Pro Leu His Phe Ala Ala Ser Tyr Gly Arg Ile Asn Thr  
 195 200 205

30  
 Cys Gln Arg Leu Leu Gln Asp Ile Ser Asp Thr Arg Leu Leu Asn Glu  
 210 215 220

35  
 Gly Asp Leu His Gly Met Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Lys Asn Gly  
 225 230 235 240

40  
 His Asp Lys Val Val Gln Leu Leu Leu Lys Lys Gly Ala Leu Phe Leu  
 245 250 255

45  
 Arg Trp Asp Glu Cys Leu Lys Val Phe Ser His Tyr Ser Pro Asn Asn  
 260 265 270

50  
 Lys Cys Pro Ile Leu Glu Met Ile Glu Tyr Leu Pro Glu Cys Met Lys  
 275 280 285

55  
 Lys Val Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val His Val Arg Pro Ala Pro Asn  
 290 295 300

60  
 Gln Asn Gln Ile Asn His Gly Glu His Arg Leu Ala Tyr Gly Phe Ile  
 305 310 315 320

65  
 Ala His Met Ile Asn Leu Gly Phe Tyr Cys Leu Gly Leu Ile Pro Met  
 325 330 335

70  
 Thr Phe Leu Val Val Arg Ile Lys Pro Gly Met Ala Phe Asn Ser Ala  
 340 345 350

75  
 Gly Ile Ile Asn Lys Thr Ser Asp His Ser Glu Ile Leu Asp Asn Met  
 355 360

80  
 Asn Ser Ser Leu Ile Thr Ile Cys Met Ile Leu Val Phe Cys Ser Ser  
 370 375 380

85  
 Ile Leu Gly Tyr Val Lys Glu Val Val Gln Ile Phe Gln Gln Lys Arg  
 385 390 395 400

EP 2 314 309 A2

5 Asn Tyr Phe Met Asp Ile Ser Ser Ser Thr Glu Trp Ile Ile Asn Thr  
 405 410 415  
 Met Gly Pro Ile Leu Val Leu Pro Leu Phe Thr Glu Ile Ala Ala His  
 420 425 430  
 10 Leu Gln Phe Glu Asn Cys Gly Ile Phe Ile Val Ile Leu Glu Val Ile  
 435 440 445  
 Phe Lys Thr Leu Leu Arg Ser Ala Val Val Phe Phe Phe Leu Leu Leu  
 450 455 460  
 15 Ala Phe Gly Leu Ser Phe Tyr Val Leu Leu Asn Leu Gln Ser Phe Leu  
 465 470 475 480  
 20 Glu Pro Phe Leu Lys Asn Lys Leu Ala His Pro Val Leu Ser Phe Ala  
 485 490 495  
 Gln Leu Ile Ser Phe Thr Val Phe Ala Pro Ile Val Leu Met Asn Leu  
 500 505 510  
 25 Leu Ile Gly Leu Ala Val Gly Asp Ile Ala Glu Val Gln Lys His Ala  
 515 520 525  
 30 Ser Leu Lys Arg Ile Ala Met Gln Lys Leu Pro Cys Cys Cys Ile Arg  
 530 535 540  
 Lys Val Asp Arg Lys Ser Thr Ala Val Cys Pro Asn Lys Pro Arg Cys  
 545 550 555 560  
 35 Asp Gly Thr Leu Phe Gln Val Leu Leu Ala Leu Gly Pro Leu Pro Leu  
 565 570 575  
 40 Glu Glu Asn Arg Asn Ile Lys Ser Phe Leu Pro Thr Glu Ile Thr Val  
 580 585 590  
 Lys Arg Thr His Glu His Leu Pro Ser Ala Gly Phe Gly His His Gly  
 595 600 605  
 45 Lys His Thr Leu Ser Leu Leu Leu Val Glu Glu Trp Leu Pro Leu Asn  
 610 615 620  
 Val Val His Ser Ser Cys Ser Ala Phe Arg Val Val Gly Gln Ile Phe  
 625 630 635 640  
 50 Pro Ile Arg His Phe Gln Trp Ile His Val Asn Glu Pro His Thr Gly  
 645 650 655  
 55 Asn Leu Lys Glu Lys Leu Ala Ala Pro Tyr Ile Thr His Gln Ile Lys  
 660 665 670

EP 2 314 309 A2

Pro Phe Leu Arg Ala Ala Gly Phe Cys Thr Val Lys Val Val Gln Arg  
           675                                  680                                  685

5 Asp Asp Ile Ser Val Trp Ser Val Asp Phe Arg Trp Leu Asn Ala Trp  
       690                                  695                                  700

Glu Ala Ala Ile Arg Lys Gln Ser Leu Arg Gln Ser Glu Met Glu Glu  
 10 705                                  710                                  715                                  720

Leu Ser Cys Ser Leu Leu Leu Arg Val Thr Asp Val His Thr Arg Ser  
                                   725                                  730                                  735

15 Leu Tyr

<210> 143  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

20

<220>  
 <223> oligonukleotid

<400> 143  
 ttccttactc tccgctttcc 20

25

<210> 144  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

30

<220>  
 <223> oligonukleotid

<400> 144  
 aactttgtgg ataacgggaa 20

35

<210> 145  
 <211> 1155  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

40

<400> 145  
 atgcagtctc tcatctcgcc ggtgaccaag gcgatcctgg tggccctctt catcttcgcc 60  
 atcctcctca tcctctacgt gatcctctgg gacgcaccgg ggagagcggg tgagtgcgct 120  
 45 cgtgcggggc ctttgggggg ccacggttgg ggagcccaa cttcggggag gacgcggaat 180  
 ccggacgcgg gactgaacct gaggattcac ggagcccggg gctcccctat ggggcacggg 240  
 aagcggcaga tgcgctgca gagaggtccg tcccaccac cccctgggcg ccttgggtcc 300  
 50 aaggcgcata ggcgctcccg cctgtggccg ccaccggtgc agcagaacgc gggctctcgg 360  
 gtgggtccaa tgcgctatgg cacaccaggc gctatcgggt ccctagccct ctgctccggc 420  
 ggtggggacc ccgcactcaa gttccctata acctccatgg acaaacacgg aaaaatcatg 480

55

EP 2 314 309 A2

5 tcttgaaga acagcatcgc cctacagata cagactaggc actttgcaca tgaacaaga 540  
 gtcccagaaa tttctagaag caaatctcgc attcgtgacc gccagaccta cgggatgtac 600  
 10 cactttggga attttggaga agaaagaata aaggcagaaa tgaggataca gaaagcatgt 660  
 cacttgaaga tcaagaagtc aagcttggat gccaatggta aagtggatga tggatgaggat 720  
 gatgatggtg aggatgatga tggatgaggat gatgatggtg atgatgatgg tgaggatgat 780  
 15 gatggtgagg atgatgatgg tgaggatgat gatggtgagg atgatggtga ggatgatgat 840  
 ggtgatgatg atggtgagga tgatgatggt gatgatgatg gtgatgatga tggatgaggat 900  
 gatgatggtg aggatgatga tggatgacagt gaggatgatg gtgaggatgg tgatgatgat 960  
 20 ggtgaggatg atgatggtga cagtgaggat gatggcgatg atggtgatga tgatggtgag 1020  
 gatgatgatc atggtgatga tgtgaggatg atgatgatga tggatgatgac agtgacgatg 1080  
 atgaagaatg ttgttggtaa ttacagactt cctgagctac caacttggac atctgtacaa 1140  
 cgatacaaat tttga 1155

25 <210> 146  
 <211> 384  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 146

30 Met Gln Ser Leu Ile Ser Pro Val Thr Lys Ala Ile Leu Val Ala Leu  
 1 5 10 15  
 Phe Ile Phe Ala Ile Leu Leu Ile Leu Tyr Val Ile Leu Trp Asp Ala  
 20 25 30  
 35 Pro Gly Arg Ala Gly Glu Cys Ala Arg Ala Gly Ala Leu Gly Gly His  
 35 40 45  
 Gly Trp Gly Ala Pro Thr Ser Gly Arg Thr Arg Asn Pro Asp Ala Gly  
 50 55 60  
 40 Leu Asn Pro Arg Ile His Gly Ala Arg Gly Ser Pro Met Gly His Gly  
 65 70 75 80  
 45 Lys Arg Gln Met Arg Val Gln Arg Gly Pro Ser His Pro Pro Pro Gly  
 85 90 95  
 Arg Leu Gly Ser Lys Ala His Arg Arg Ser Arg Leu Trp Pro Pro Pro  
 100 105 110  
 50 Val Gln Gln Asn Ala Gly Ser Arg Val Gly Pro Met Arg Tyr Gly Thr  
 115 120 125  
 55 Pro Gly Ala Ile Gly Ser Leu Ala Leu Cys Ser Gly Gly Gly Asp Pro  
 130 135 140

EP 2 314 309 A2

Ala Leu Lys Phe Pro Ile Thr Ser Met Asp Lys His Gly Lys Ile Met  
 145 150 155 160

5 Ser Trp Lys Asn Ser Ile Ala Leu Gln Ile Gln Thr Arg His Phe Ala  
 165 170 175

His Glu Thr Arg Val Pro Glu Ile Ser Arg Ser Lys Ser Arg Ile Arg  
 10 180 185 190

Asp Arg Gln Thr Tyr Gly Met Tyr His Phe Gly Asn Phe Gly Glu Glu  
 15 195 200 205

Arg Ile Lys Ala Glu Met Arg Ile Gln Lys Ala Cys His Leu Lys Ile  
 20 210 215 220

Lys Lys Ser Ser Leu Asp Ala Asn Gly Lys Val Asp Asp Gly Glu Asp  
 25 225 230 235 240

Asp Asp Gly Glu Asp Asp Asp Gly Glu Asp Asp Asp Gly Asp Asp Asp  
 30 245 250 255

Gly Glu Asp Asp Asp Gly Glu Asp Asp Asp Gly Glu Asp Asp Asp Gly  
 35 260 265 270

Glu Asp Asp Gly Glu Asp Asp Asp Gly Asp Asp Asp Gly Glu Asp Asp  
 40 275 280 285

Asp Gly Asp Asp Asp Gly Asp Asp Asp Gly Glu Asp Asp Asp Gly Glu  
 45 290 295 300

Asp Asp Asp Gly Asp Ser Glu Asp Asp Gly Glu Asp Gly Asp Asp Asp  
 50 305 310 315 320

Gly Glu Asp Asp Asp Gly Asp Ser Glu Asp Asp Gly Asp Asp Gly Asp  
 55 325 330 335

Asp Asp Gly Glu Asp Asp Asp His Gly Asp Asp Val Arg Met Met Met  
 340 345 350

Met Met Val Met Thr Val Thr Met Met Lys Asn Val Val Gly Asn Tyr  
 355 360 365

Arg Leu Pro Glu Leu Pro Thr Trp Thr Ser Val Gln Arg Tyr Lys Phe  
 370 375 380

50 <210> 147  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

55 <220>  
 <223> oligonukleotid

	<400> 147		
	tccatgctgc cagcttcata c		21
5	<210> 148		
	<211> 21		
	<212> DNA		
	<213> künstliche Sequenz		
	<220>		
10	<223> oligonukleotid		
	<400> 148		
	ctcacaagtg atgagattga g		21
15	<210> 149		
	<211> 4384		
	<212> DNA		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 149		
20	aaacagacgc ataactgtgc attgttcttt gggattttga gaggccttcat ctcaatttca	60	
	acttttaaagc agcttaatct ttaaggaaca tatctctgat ctgggtaatt tgtagaactt	120	
	aatttgaggg tcattacatg tgaggatagc aggagttgaa gatgccaaagg acctgaaggg	180	
25	ctactggagg gacaggtgaa gtgatttgaa gatgtagcat tttgaatctc tttctggccc	240	
	atcctctgct tcacaccaga atcattgtga cctgtagacc tgcaaaacaa aggaccaaag	300	
	gttagcatgc agaagtgaaa gtgtcaataa taaccaaacc actccatcaa gttaggtctg	360	
30	gggaaaagca gcagcaaaa tgagttctta cttctgggca caaatgaaa gtaacagacc	420	
	tgatttactc tgcgggcagc cagctgacta ccttgttgaa gagaaacatt tcacaacgct	480	
	tgtatgcttc attgttgttt tgggagggct tttgaagatg tgtttaaaga attgtgaagt	540	
	cattgttttg acgattcttt ctctatcagg attcgtgata ggacacatgg cctacaattc	600	
35	tgttgagggtg caccaaattg tctaccctct tctaagaaca tcaagttttt cactttattc	660	
	ttacttttca ctttaatta tatttatggt tgctttggat gtagaatttt atacactcaa	720	
	gaaaatgttt tggcaggtct tgtaactgg attaattagc ttttctacag caagcatcat	780	
40	aattggatat gtcgttataa aattcaataa agattcatgg gatttgcaat cttgcctact	840	
	cttttagcatc acccttggca ttatagatcc tcttcgttct gtgaattcac taaaaactat	900	
	tggcatttct aaaatataca ttgatctcat tagaggagaa tcattgatca tttgtagcat	960	
45	cgcatcaatt ttttttggaa attttcgggg caacagaatc cacttttcta tttttagaga	1020	
	tttacctgta ggcattgaac tcagctatga cattttggga agcataatat ttggatattg	1080	
	gtgtgcaaaa atcattcagt gtatattggc tgacgttttt agcaatatgc tgactaatat	1140	
50	cattctctgc ttttcaatgg tgtacatgac tttctatatt gtggaatttt taggaatgtc	1200	
	aggcactctt gccttagccg ctgtaggact gaatttagat tctttaactt ttaaaccgaa	1260	
	gatcgaactt gtaattacta agttcttaag aattttttca tctgtatatg aacatttaat	1320	
55	atatgctttc tttggcattg tgattggatg tggagaactc agccactatg aatttcacac	1380	

EP 2 314 309 A2

5      tataccttc atattcattt tatttacaac agtgaatttg gtaaggttgc ttactatfff 1440  
       gtagtgagc cctatfffga tgcattcaaa ttatgaatat aattggcgat ggggagttgt 1500  
       aatcacgtgg tctggaatta aaggagtttt taatttactc tgggctcctg atgtttataa 1560  
       tctcgctgaa cgaaaagtgg aagtaccaca aatgtttata ctctatgtac aagtaatatc 1620  
 10     attattgaca atgggaataa attcatacgt gatgactcag tcagccagga agttagatff 1680  
       gtgtgttctt tccctcccaa gacaaatgat cttgcaaaat gccactcagc acatacagga 1740  
       gatagtacag aacacaataa ctttatfftaa aacagaaaaa atfftgacaa atgttaactg 1800  
       gaccttagta gaagataaaa cgaggatcga atacattcct tffccacag tffcacataa 1860  
 15     tgatatgaag acagaatcca caacagatga agctfftaatg gaggaagcca gattgcatgt 1920  
       agctgcaata caaatgagta gctffgaaaa acagcgtaac aatggaattc ttgaaataga 1980  
       ggcagcccgg atattaattg gtgcagcaaa atgctattac tccatccaag gaaaattcat 2040  
 20     gagtatffat gatgtffcaa cttatatgag aactagaagt tggctffataa agttffaaaa 2100  
       tgtfftaact tcttgggaat attgtataga aaagatacat tffattccac ctgagagtaa 2160  
       tacatffctg actffttatat ttcacatagt atffttctgaa gaatttgaat atacaggaca 2220  
 25     gattataaat ttgatataa tffatcctat gataatacat ctgtggccaa tggcaagagg 2280  
       tffaaatgta tcagcactga tatcaataaa ctactatfff atgtffttat atgtattaga 2340  
       atcaacattg aagataataa tfftgaaaag gaaatatfff caacaatgff ggaatactff 2400  
 30     ggaatfffff atcctggffa ttggaatcat tgatatcfff tgtgtatact ttgtgaaatt 2460  
       gagaccagac aacttggctc ttatacagct tacagtaata atgggatatt taagaataat 2520  
       taggtffctt cctctcttca agataatagt accaatactg ataagaattg cagatgtgca 2580  
 35     gatcaaaaag cgcctcagct tgatgtatag tattacaaaa ggctatatca aaagtcaaga 2640  
       agatgccaaa cttctaataa aacaaatagc tgtctgtgaa tcaatatatc agaaactatg 2700  
       tgaaatfftg gaaaccaaca aacaggatgc tgtcaaagaa ttagtactca tggagcatga 2760  
 40     gggtcgtgat gttgtcattg ctttgaagac taaacaggca atccggaatg tgattgctaa 2820  
       agctctaaaa aatctcacct tctttgttc aagaggcatt attgataagc atgaagtcat 2880  
       tgagataaat aaggctctc ttaaaaaatt aaaagcacta aataactffc caaaggcaat 2940  
 45     cccaccccca actcctgaca tataccttca caacatcatt tggctggaag gtaaagatgt 3000  
       tctcattgac tcttcaagg aaagagccaa acttgcctgt tffgactctg gagataccat 3060  
       ttgtaaagga ggtgaaatgc cacaaggaat ctacttaatt atfftcaggaa tggcaatfff 3120  
       gcatagffta tctcctacct ttggaataga gagtaatcaa aggtgtgata gagggctcag 3180  
 50     agacatgfff acagagttct gtactactgg ggacataatt ggagagctaa gctgtctgct 3240  
       taagcgtgaa attgaaatata ccgtcatctg tgaaactagt ttacaggcct gctfftatctc 3300  
       cctggaggat ttatatgaag gctffgatgc cttctggcca tctctggaat ataaaaatag 3360  
 55     gctaaagctt gctctcagta ctgcctatca gtatfftgaa tcaagtctta ttgatgagga 3420

EP 2 314 309 A2

cttaaggttt cagaactgtg tgatgttcaa tcaagcatat gtggaaactt tatcaagcta 3480  
 tagtgacatg attattgata atatgaccat gaaatttggt atcattgtgt atggcagtg 3540  
 5 aattgatact aagacagagg aaccatattt tgcaccttgc attataccta caacctgtga 3600  
 gcaggttcag ggaacttctg atttaagcaa gctgctgata atccaagcat ctgagcttac 3660  
 ccaagaaat agtaacacca atgtcatggc ctgagcaaac acggctcttg aacaaccagg 3720  
 10 aaagaatata aatggaagac aaaagatgag ttgaaaactg gataccattt tagaaaagg 3780  
 tattaatgat acaaataatga tgtgtggagt cagggttaaag accaaactac tttcctcgtc 3840  
 caaatactaa aggattatct gcaaggagtt tacttagaag ctactgaaac aggttactgc 3900  
 15 tgcatttagt ttataagcaa tggatggact tctgtaaaac ttcttaattt taagtagttg 3960  
 cattatattt gggatgttaa aaaagtcttc aggataatat aaaatacact gaaacatag 4020  
 tcctaccaa tgaaaccctg tttccagcta agagcaaatt ttaacatagt gcattataaa 4080  
 20 aagtgttgta taactgatat gttactctct aaagcataga acctgtaatt ttcatttggt 4140  
 aaattgttat aattagtgcc tccctaatat tttcccagat atagctattc tccccttccc 4200  
 agtttggtaa atattgaaaa acagaattat attccacaat cttagtaact ttcagtaagt 4260  
 25 aagtaacttt tgctttcagt gaaatttagg agaaattaat attctcatat tgcatagtac 4320  
 tgtttgatgt cacctttcat tttattttta aaaatcaaat aaagttgagt tttatggttg 4380  
 tcta 4384

30 <210> 150  
 <211> 1124  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

35 <400> 150

Met Ser Ser Tyr Phe Trp Ala Gln Asn Glu Ser Asn Arg Pro Asp Leu  
 1 5 10 15

40 Leu Cys Gly Gln Pro Ala Asp Tyr Leu Val Glu Glu Lys His Phe Thr  
 20 25 30

Thr Leu Val Cys Phe Ile Val Val Leu Gly Gly Leu Leu Lys Met Cys  
 35 40 45

45 Leu Lys Asn Cys Glu Val Ile Val Leu Thr Ile Leu Ser Leu Ser Gly  
 50 55 60

50 Phe Val Ile Gly His Met Ala Tyr Asn Ser Val Glu Val His Gln Ile  
 65 70 75 80

Val Tyr Pro Leu Leu Arg Thr Ser Ser Phe Ser Leu Tyr Ser Tyr Phe  
 85 90 95

55 Ser Pro Leu Ile Ile Phe Met Val Ala Leu Asp Val Glu Phe Tyr Thr  
 100 105 110

EP 2 314 309 A2

Leu Lys Lys Met Phe Trp Gln Val Leu Leu Thr Gly Leu Ile Ser Phe  
 115 120 125  
 5 Ser Thr Ala Ser Ile Ile Ile Gly Tyr Val Val Ile Lys Phe Asn Lys  
 130 135 140  
 10 Asp Ser Trp Asp Leu Gln Ser Cys Leu Leu Phe Ser Ile Thr Leu Gly  
 145 150 155 160  
 Ile Ile Asp Pro Leu Arg Ser Val Asn Ser Leu Lys Thr Ile Gly Ile  
 165 170 175  
 15 Ser Lys Ile Tyr Ile Asp Leu Ile Arg Gly Glu Ser Leu Ile Ile Cys  
 180 185 190  
 20 Ser Ile Ala Ser Ile Phe Phe Gly Asn Phe Arg Gly Asn Arg Ile His  
 195 200 205  
 Phe Ser Ile Phe Arg Asp Leu His Val Gly Ile Glu Leu Ser Tyr Asp  
 210 215 220  
 25 Ile Leu Gly Ser Ile Ile Phe Gly Tyr Trp Cys Ala Lys Ile Ile Gln  
 225 230 235 240  
 Cys Ile Leu Ala Asp Val Phe Ser Asn Met Leu Thr Asn Ile Ile Leu  
 245 250 255  
 30 Cys Phe Ser Met Val Tyr Met Thr Phe Tyr Ile Val Glu Phe Leu Gly  
 260 265 270  
 35 Met Ser Gly Thr Leu Ala Leu Ala Ala Val Gly Leu Asn Leu Asp Ser  
 275 280 285  
 Leu Thr Phe Lys Pro Lys Ile Glu Leu Val Ile Thr Lys Phe Leu Arg  
 290 295 300  
 40 Ile Phe Ser Ser Val Tyr Glu His Leu Ile Tyr Ala Phe Phe Gly Ile  
 305 310 315 320  
 Val Ile Gly Cys Gly Glu Leu Ser His Tyr Glu Phe His Thr Ile Pro  
 325 330 335  
 45 Phe Ile Phe Ile Leu Phe Thr Thr Val Asn Leu Val Arg Leu Leu Thr  
 340 345 350  
 50 Ile Leu Leu Val Ser Pro Ile Leu Met His Ser Asn Tyr Glu Tyr Asn  
 355 360 365  
 55 Trp Arg Trp Gly Val Val Ile Thr Trp Ser Gly Ile Lys Gly Val Phe  
 370 375 380

EP 2 314 309 A2

Asn Leu Leu Trp Ala Pro Asp Val Tyr Asn Leu Ala Glu Arg Lys Val  
 385 390 395 400  
 5  
 Glu Val Pro Gln Met Phe Ile Leu Tyr Val Gln Val Ile Ser Leu Leu  
 405 410 415  
 Thr Met Gly Ile Asn Ser Tyr Val Met Thr Gln Ser Ala Arg Lys Leu  
 420 425 430  
 10  
 Asp Leu Cys Val Leu Ser Leu Pro Arg Gln Met Ile Leu Gln Asn Ala  
 435 440 445  
 Thr Gln His Ile Gln Glu Ile Val Gln Asn Thr Ile Thr Leu Phe Lys  
 450 455 460  
 15  
 Thr Glu Lys Ile Leu Thr Asn Val Asn Trp Thr Leu Val Glu Asp Lys  
 465 470 475 480  
 20  
 Thr Arg Ile Glu Tyr Ile Pro Phe Ser His Val Ser His Asn Asp Met  
 485 490 495  
 Lys Thr Glu Ser Thr Thr Asp Glu Ala Leu Met Glu Glu Ala Arg Leu  
 500 505 510  
 25  
 His Val Ala Ala Ile Gln Met Ser Ser Phe Glu Lys Gln Arg Asn Asn  
 515 520 525  
 30  
 Gly Ile Leu Glu Ile Glu Ala Ala Arg Ile Leu Ile Gly Ala Ala Lys  
 530 535 540  
 Cys Tyr Tyr Ser Ile Gln Gly Lys Phe Met Ser Ile Tyr Asp Val Ser  
 545 550 555 560  
 35  
 Thr Tyr Met Arg Thr Arg Ser Trp Leu Ile Lys Phe Lys Asn Val Leu  
 565 570 575  
 40  
 Thr Phe Leu Glu Tyr Cys Ile Glu Lys Ile His Phe Ile Pro Pro Glu  
 580 585 590  
 Ser Asn Thr Phe Leu Thr Phe Ile Phe His Ile Val Phe Ser Glu Glu  
 595 600 605  
 45  
 Phe Glu Tyr Thr Gly Gln Ile Ile Asn Leu Ile Tyr Ile Tyr Pro Met  
 610 615 620  
 50  
 Ile Ile His Leu Trp Pro Met Ala Arg Gly Leu Asn Val Ser Ala Leu  
 625 630 635 640  
 Ile Ser Ile Asn Tyr Tyr Phe Met Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Thr  
 645 650 655  
 55

EP 2 314 309 A2

Leu Lys Ile Ile Ile Leu Lys Arg Lys Tyr Phe Gln Gln Cys Trp Asn  
 660 665 670  
 5 Thr Leu Glu Phe Phe Ile Leu Val Ile Gly Ile Ile Asp Ile Phe Cys  
 675 680 685  
 Val Tyr Phe Val Lys Leu Arg Pro Asp Asn Leu Ala Leu Ile Gln Leu  
 690 695 700  
 10 Thr Val Ile Met Gly Tyr Leu Arg Ile Ile Arg Phe Leu Pro Leu Phe  
 705 710 715 720  
 15 Lys Ile Ile Val Pro Ile Leu Ile Arg Ile Ala Asp Val Gln Ile Lys  
 725 730 735  
 Lys Arg Leu Ser Leu Met Tyr Ser Ile Thr Lys Gly Tyr Ile Lys Ser  
 740 745 750  
 20 Gln Glu Asp Ala Lys Leu Leu Ile Lys Gln Ile Ala Val Cys Glu Ser  
 755 760 765  
 25 Ile Tyr Gln Lys Leu Cys Glu Ile Leu Glu Thr Asn Lys Gln Asp Ala  
 770 775 780  
 Val Lys Glu Leu Val Leu Met Glu His Glu Gly Arg Asp Val Val Ile  
 785 790 795 800  
 30 Ala Leu Lys Thr Lys Gln Ala Ile Arg Asn Val Ile Ala Lys Ala Leu  
 805 810 815  
 35 Lys Asn Leu Thr Phe Leu Cys Ser Arg Gly Ile Ile Asp Lys His Glu  
 820 825 830  
 Val Ile Glu Ile Asn Lys Val Leu Leu Lys Lys Leu Lys Ala Leu Asn  
 835 840 845  
 40 Asn Phe Pro Lys Ala Ile Pro Pro Pro Thr Pro Asp Ile Tyr Leu His  
 850 855 860  
 45 Asn Ile Ile Trp Leu Glu Gly Lys Asp Val Leu Ile Asp Phe Phe Lys  
 865 870 875 880  
 Glu Arg Ala Lys Leu Ala Cys Phe Asp Ser Gly Asp Thr Ile Cys Lys  
 885 890 895  
 50 Gly Gly Glu Met Pro Gln Gly Ile Tyr Leu Ile Ile ser Gly Met Ala  
 900 905 910  
 55 Ile Leu His Ser Leu Ser Pro Thr Phe Gly Ile Glu Ser Asn Gln Arg  
 915 920 925

EP 2 314 309 A2

Cys Asp Arg Gly Ser Arg Asp Met Phe Thr Glu Phe Cys Thr Thr Gly  
 930 935 940  
 5  
 Asp Ile Ile Gly Glu Leu Ser Cys Leu Leu Lys Arg Glu Ile Glu Tyr  
 945 950 955 960  
 Thr Val Ile Cys Glu Thr Ser Leu Gln Ala Cys Phe Ile Ser Leu Glu  
 965 970 975  
 10  
 Asp Leu Tyr Glu Gly Phe Asp Ala Phe Trp Pro Ser Leu Glu Tyr Lys  
 980 985 990  
 15  
 Ile Trp Leu Lys Leu Ala Leu Ser Thr Ala Tyr Gln Tyr Phe Glu Ser  
 995 1000 1005  
 Ser Leu Ile Asp Glu Asp Leu Arg Phe Gln Asn Cys Val Met Phe  
 1010 1015 1020  
 20  
 Asn Gln Ala Tyr Val Glu Thr Leu Ser Ser Tyr Ser Asp Met Ile  
 1025 1030 1035  
 25  
 Ile Asp Asn Met Thr Met Lys Phe Val Ile Ile Val Tyr Gly Ser  
 1040 1045 1050  
 Val Ile Asp Thr Lys Thr Glu Glu Pro Tyr Phe Ala Pro Cys Ile  
 1055 1060 1065  
 30  
 Ile Pro Thr Thr Cys Glu Gln Val Gln Gly Thr Ser Asp Leu Ser  
 1070 1075 1080  
 35  
 Lys Leu Leu Ile Ile Gln Ala Ser Glu Leu Thr Gln Arg Asn Ser  
 1085 1090 1095  
 Asn Thr Asn Val Met Ala Ser Val Asn Thr Val Phe Glu Gln Pro  
 1100 1105 1110  
 40  
 Gly Lys Asn Ile Asn Gly Arg Gln Lys Met Ser  
 1115 1120  
 45  
 <210> 151  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz  
 <220>  
 <223> oligonukleotid  
 50  
 <400> 151  
 ctacaacctg tgagcaggtt c  
 55  
 <210> 152  
 <211> 21

<212> DNA  
<213> künstliche Sequenz

<220>  
<223> oligonukleotid

<400> 152  
cctgtttcag tggcttctaa g

21

<210> 153  
<211> 1189  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<400> 153  
 5 ctatgccttc tgaccccgtc ttggacttca actgggagaa tgtggagcca tttgaacagg 60  
 ctctcttct ggagcatatt ttcttctgtc acttgtagaa aagctgtatt ggattgtgag 120  
 gcaatgaaaa caaatgaatt cccttctcca tgtttggact caaagactaa ggtggttatg 180  
 20 aagggtaaaa atgtatctat gttttgttcc cataagaaca aatcactgca gatcacctat 240  
 tcattgtttc gacgtaagac acacctggga acccaggatg gaaaaggatg acctgcgatt 300  
 tttaacctaa gcatcacaga agcccatgaa tcaggcccct acaaatgcaa agcccaagtt 360  
 25 accagctgtt caaaatacag tcgtgacttc agcttcacga ttgtcgacct ggtgacttcc 420  
 ccagtgtgta acattatggt cattcaaaca gaaacagacc gacatataac attacattgc 480  
 ctctcagtca atggctcgct gccatcaat tacactttct ttgaaaacca tgttgccata 540  
 30 tcaccagcta tttccaagta tgacaggag cctgctgaat ttaacttaac caagaagaat 600  
 cctggagaag aggaagagta taggtgtgaa gctaaaaaca gattgcctaa ctatgcaaca 660  
 tacagtcacc ctgtcaccat gccctcaaca ggcggagaca gctgtccttt ctgtctgaag 720  
 ctactacttc cagggttatt actgttgctg gtggtgataa tcctaattct ggctttttgg 780  
 35 gtactgcca aatacaaac aagaaaagct atgagaaata atgtgcccag ggaccgtgga 840  
 gacacagcca tggaaagtgg aatctatgca aatctcctg aaaaacaagc aaaggaggaa 900  
 tctgtgccag aagtgggatc caggccgtgt gttccacag cccaagatga ggccaaacac 960  
 40 tcccaggagc tacagtatgc cccccctg ttccaggagg tggcaccaag agagcaagaa 1020  
 gcctgtgatt cttataaatc tggatatgtc tattctgaat cctgacctca gatgatctgc 1080  
 ctgcctcggc ctcccaaagt gctggaacta caagcctgag ccaccgtgcc cggccctgaa 1140  
 45 tcgctttagt aaataaaggg tctccaagaa taaattcatc cgaacatgc 1189

<210> 154  
<211> 341  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 154

Met Trp Ser His Leu Asn Arg Leu Leu Phe Trp Ser Ile Phe Ser Ser  
 1 5 10 15

EP 2 314 309 A2

Val Thr Cys Arg Lys Ala Val Leu Asp Cys Glu Ala Met Lys Thr Asn  
 20 25 30  
 5  
 Glu Phe Pro Ser Pro Cys Leu Asp Ser Lys Thr Lys Val Val Met Lys  
 35 40 45  
 10  
 Gly Gln Asn Val Ser Met Phe Cys Ser His Lys Asn Lys Ser Leu Gln  
 50 55 60  
 15  
 Ile Thr Tyr Ser Leu Phe Arg Arg Lys Thr His Leu Gly Thr Gln Asp  
 65 70 75 80  
 20  
 Gly Lys Gly Glu Pro Ala Ile Phe Asn Leu Ser Ile Thr Glu Ala His  
 85 90 95  
 25  
 Glu Ser Gly Pro Tyr Lys Cys Lys Ala Gln Val Thr Ser Cys Ser Lys  
 100 105 110  
 30  
 Tyr Ser Arg Asp Phe Ser Phe Thr Ile Val Asp Pro Val Thr Ser Pro  
 115 120 125  
 35  
 Val Leu Asn Ile Met Val Ile Gln Thr Glu Thr Asp Arg His Ile Thr  
 130 135 140  
 40  
 Leu His Cys Leu Ser Val Asn Gly Ser Leu Pro Ile Asn Tyr Thr Phe  
 145 150 155 160  
 45  
 Phe Glu Asn His Val Ala Ile Ser Pro Ala Ile Ser Lys Tyr Asp Arg  
 165 170 175  
 50  
 Glu Pro Ala Glu Phe Asn Leu Thr Lys Lys Asn Pro Gly Glu Glu Glu  
 180 185 190  
 55  
 Glu Tyr Arg Cys Glu Ala Lys Asn Arg Leu Pro Asn Tyr Ala Thr Tyr  
 195 200 205  
 60  
 Ser His Pro Val Thr Met Pro Ser Thr Gly Gly Asp Ser Cys Pro Phe  
 210 215 220  
 65  
 Cys Leu Lys Leu Leu Leu Pro Gly Leu Leu Leu Leu Val Val Ile  
 225 230 235 240  
 70  
 Ile Leu Ile Leu Ala Phe Trp Val Leu Pro Lys Tyr Lys Thr Arg Lys  
 245 250 255  
 75  
 Ala Met Arg Asn Asn Val Pro Arg Asp Arg Gly Asp Thr Ala Met Glu  
 260 265 270  
 80  
 Val Gly Ile Tyr Ala Asn Ile Leu Glu Lys Gln Ala Lys Glu Glu Ser  
 275 280 285  
 85

EP 2 314 309 A2

Val Pro Glu Val Gly Ser Arg Pro Cys Val Ser Thr Ala Gln Asp Glu  
 290 305 310 315 320

5 Ala Lys His Ser Gln Glu Leu Gln Tyr Ala Thr Pro Val Phe Gln Glu  
 305 310 315 320

10 Val Ala Pro Arg Glu Gln Glu Ala Cys Asp Ser Tyr Lys Ser Gly Tyr  
 325 330 335

Val Tyr Ser Glu Ser  
 340

15 <210> 155  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

20 <220>  
 <223> oligonukleotid

<400> 155 gaggaatctg tgccagaagt g 21

25 <210> 156  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

30 <220>  
 <223> oligonukleotid

<400> 156 acagagtgag actccatcct g 21

35 <210> 157  
 <211> 2713  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

40 <400> 157 gggcttggt ggggtgctca gcccaatttt ccgtgtaggg agcgggcggc ggcgggggag 60

gcagaggcgg aggcggagtc aagagcgcac cgccgcgccc gccgtgccgg gcctgagctg 120

gagccgggcg tgagtcgcag caggagccgc agccggagtc acagccgcag ccagagccgc 180

45 agccaaagcc tcagagagca ggagttggag cgcaggccct gctggatccg cgcttagctc 240

gccgccaggc accggccgga ggacgggccc tgggtgtcagc tcaactgccc ggcgctgtgg 300

gaggcagcga gcccgcgacc ccccgggccc ggcaccgcca ggcgaggagc ccagatcgcc 360

50 cccctgccag gcctgggtcac ggccagagca cgcaggagtt cccagggctt ggatctgcgc 420

gcaccctaata gacctgggga ctgaagagaa aaaaggaacg aggatttcat ctaaaagcat 480

aacgtgggca ctaggcgagg aggaaagtgg agaccacctg gcacggggca gaggtgctg 540

55 gagcccacgc ttgagcatcg gagaccctgg catcctagca gccgcgacct tggctctgcc 600

ctgtctgagc tggaaacaca gcttagcttc tagacatcgc tggcacaggc ctggcacaag 660

EP 2 314 309 A2

taagcagtgt cctcacctgt ctgaaacggg acacggggtc ggaggaacca ggatctagcc 720  
 tggccccaag cggaaactctc tgggtggcca gaggtcgtca ctggggagcc cgcctcctgc 780  
 5 cctagcctca ctggtgcgga tgtgccgctg cccgccggag caccatgatg gcaggatgac 840  
 ctcagccgaa gtaggagcag cagctggtgg tgctcaggcg gctgggcccc ccgagtggcc 900  
 ccctggcagc cctcaggccc tccggcagcc tggccgggcc cgagtggcca tggcagcact 960  
 10 ggtgtggctg ctggcgggag ccagcatgtc aagcctcaac aagtggatct tcacagtga 1020  
 cggctttggg cggcccctgc tgctgtcggc cctgcacatg ctggtggcag ccctggcatg 1080  
 ccaccggggg gcacggcgcc ccatgccagg cggcactcgc tgccgagtcc tactgctcag 1140  
 15 tctcaccttt ggcacgtcca tggcctgcgg caacgtgggc ctaagggctg tgcccctgga 1200  
 cctggcaciaa ctggttacta ccaccacacc tctgttcacc ctggccctgt cggcgctgct 1260  
 gctgggcccgc cgccaccacc cacttcagtt ggccgcatg ggtccgctct gcctgggggc 1320  
 20 cgctgcagc ctggctggag agttccggac accccctacc ggctgtggct tcctgctcgc 1380  
 agccacctgc ctccgcgac tcaagtcggt tcagcaaagt gccctgctgc aggaggagag 1440  
 gctggacgcy gtgacctgc tttacgccac ctgctgccc agcttctgcc tgctggcggg 1500  
 25 tgagccctg gtgctggagg ctggcgttgc cccaccgccc actgctggcg actctcgcct 1560  
 ctgggcctgc atcctgctca gctgcctcct gtctgttctc tataacctgg ccagcttctc 1620  
 cctgctggcc ctcacctctg ccctcaccgt ccacgtcctg ggcaacctca ccgtggtggg 1680  
 30 caacctcatc ctgtcccggc tgttgtttgg cagccgcctc agtgcctca gctacgtggg 1740  
 catcgcactc actctttcag gaatgttctt ttaccacaac tgcgagttcg tggcctcctg 1800  
 ggctgcccgt cgggggctgt ggcggaggga ccagcccagc aagggtcttt gagacctggg 1860  
 35 ggatctcagg agccacctgg gatggccctg gcctgaatcc agcctccgct gtggccatag 1920  
 aaggaatgga gaacagggct gggcatggtg gctcacgcct ataatcccag cacttccaga 1980  
 gtccgaggtg ggtggatcac ctgaggccag gagttcgaga ccagcctggc taacatggca 2040  
 40 aaacctcatc tctactaaaa atagaaaaat tagctgggca tgggtggcgcg tgcctatagt 2100  
 cccagctaca tgggagggcta aggtgggagg atcacttgag ccctggagat cgaggctgca 2160  
 gtaagccaag atcgcattgt actgcactcc agcctgggag acagagcgag acgctgtctc 2220  
 aattaaaaaa aaaaaaagt ggagaactgg cagtgcactc tactgggggc catggcaggg 2280  
 45 aggggagcct tctggaaggg ctgccttggg gattggaatg gggactcca gggagacctg 2340  
 cgttccatcc ctgcctgcct caccctgcc acagactctg cacaccactg gatggtgggt 2400  
 ccaagcctgg cacagtccct gtgcttgtca gagtcattat tatgattaat atcaattacg 2460  
 50 atgccaaaaa ttgctgggca aactttgaag acctcaactt gttacaatga cgatgatgat 2520  
 gattcttggc ggttacacaa tccttctcctc tgggggggag gcagctagga ggcccagcag 2580  
 gggggcttct atgctgctgg gctcccctag ggagttgggg tagtctgtgc caactccagg 2640  
 55 cagctgctgt ggcctcacc ctgggcccc caattttggg tcatccatcc tcaaatacac 2700

tatttttgct tgt

2713

5 <210> 158  
 <211> 350  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 158

10 Met Cys Arg Cys Pro Pro Glu His His Asp Gly Arg Met Thr Ser Ala  
 1 5 10 15

15 Glu Val Gly Ala Ala Ala Gly Gly Ala Gln Ala Ala Gly Pro Pro Glu  
 20 25 30

20 Trp Pro Pro Gly Ser Pro Gln Ala Leu Arg Gln Pro Gly Arg Ala Arg  
 35 40 45

25 Val Ala Met Ala Ala Leu Val Trp Leu Leu Ala Gly Ala Ser Met Ser  
 50 55 60

25 Ser Leu Asn Lys Trp Ile Phe Thr Val His Gly Phe Gly Arg Pro Leu  
 65 70 75 80

30 Leu Leu Ser Ala Leu His Met Leu Val Ala Ala Leu Ala Cys His Arg  
 85 90 95

35 Gly Ala Arg Arg Pro Met Pro Gly Gly Thr Arg Cys Arg Val Leu Leu  
 100 105 110

40 Leu Ser Leu Thr Phe Gly Thr Ser Met Ala Cys Gly Asn Val Gly Leu  
 115 120 125

45 Arg Ala Val Pro Leu Asp Leu Ala Gln Leu Val Thr Thr Thr Thr Pro  
 130 135 140

50 Leu Phe Thr Leu Ala Leu Ser Ala Leu Leu Leu Gly Arg Arg His His  
 145 150 155 160

55 Pro Leu Gln Leu Ala Ala Met Gly Pro Leu Cys Leu Gly Ala Ala Cys  
 165 170 175

60 Ser Leu Ala Gly Glu Phe Arg Thr Pro Pro Thr Gly Cys Gly Phe Leu  
 180 185 190

65 Leu Ala Ala Thr Cys Leu Arg Gly Leu Lys Ser Val Gln Gln Ser Ala  
 195 200 205

70 Leu Leu Gln Glu Glu Arg Leu Asp Ala Val Thr Leu Leu Tyr Ala Thr  
 210 215 220

75 Ser Leu Pro Ser Phe Cys Leu Leu Ala Gly Ala Ala Leu Val Leu Glu  
 225 230 235 240

EP 2 314 309 A2

Ala Gly Val Ala Pro Pro Pro Thr Ala Gly Asp Ser Arg Leu Trp Ala  
245 250 255

5 Cys Ile Leu Leu Ser Cys Leu Leu Ser Val Leu Tyr Asn Leu Ala Ser  
260 265 270

10 Phe Ser Leu Leu Ala Leu Thr Ser Ala Leu Thr Val His Val Leu Gly  
275 280 285

Asn Leu Thr Val Val Gly Asn Leu Ile Leu Ser Arg Leu Leu Phe Gly  
290 295 300

15 Ser Arg Leu Ser Ala Leu Ser Tyr Val Gly Ile Ala Leu Thr Leu Ser  
305 310 315 320

20 Gly Met Phe Leu Tyr His Asn Cys Glu Phe Val Ala Ser Trp Ala Ala  
325 330 335

Arg Arg Gly Leu Trp Arg Arg Asp Gln Pro Ser Lys Gly Leu  
340 345 350

25 <210> 159  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> künstliche Sequenz

30 <220>  
<223> Oligonukleotid

<400> 159  
caagtcgggtt cagcaaagtg c 21

35 <210> 160  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> künstliche Sequenz

40 <220>  
<223> Oligonukleotid

<400> 160  
cctgaaagag tgagtgcgat g 21

45 <210> 161  
<211> 963  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<400> 161  
gactacacaa ggactgaacc agaaggaaga ggacagagca aagccatgaa catcatccta 60

50 gaaatccttc tgcttctgat caccatcatc tactcctact tggagtcggt ggtgaagttt 120

ttcattcctc agaggagaaa atctgtggct ggggagattg ttctcattac tggagctggg 180

55 catggaatag gcaggcagac tacttatgaa tttgcaaac gacagagcat attggttctg 240

EP 2 314 309 A2

tgggatatta ataagcgcgg tgtggaggaa actgcagctg agtgccgaaa actaggcgtc 300  
actgcgcatg cgtatgtggt agactgcagc aacagagaag agatctatcg ctctctaaat 360  
5 caggtgaaga aagaagtggg tgatgtaaca atcgtggtga ataatgctgg gacagtatat 420  
ccagccgatc ttctcagcac caaggatgaa gagattacca agacatttga ggtcaacatc 480  
ctaggacatt tttggatcac aaaagcactt cttccatcga tgatggagag aaatcatggc 540  
10 cacatcgtca cagtggcttc agtgtgcggc cacgaagga ttccttacct catcccatat 600  
tgttccagca aatttgccgc tgttggcttt cacagagtc tgacatcaga acttcaggcc 660  
ttgggaaaaa ctggtatcaa aacctcatgt ctctgcccag tttttgtgaa tactgggttc 720  
15 accaaaaatc caagcacaag attatggcct gtattggaga cagatgaagt cgtaagaagt 780  
ctgatagatg gaatacttac caataagaaa atgatttttg ttccatcgta tatcaatc 840  
tttctgagac tacagaatcc tgataatatt aaaaacattg gtttggcact agcagcagtc 900  
20 aaacgaaca gattaattac ctgtcttctt gtttctcaag aatattttacg tagtttttca 960  
tag 963

25 <210> 162  
<211> 305  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 162

30 Met Asn Ile Ile Leu Glu Ile Leu Leu Leu Ile Thr Ile Ile Tyr  
1 5 10 15

Ser Tyr Leu Glu Ser Leu Val Lys Phe Phe Ile Pro Gln Arg Arg Lys  
20 25 30

35 Ser Val Ala Gly Glu Ile Val Leu Ile Thr Gly Ala Gly His Gly Ile  
35 40 45

40 Gly Arg Gln Thr Thr Tyr Glu Phe Ala Lys Arg Gln Ser Ile Leu Val  
50 55 60

Leu Trp Asp Ile Asn Lys Arg Gly Val Glu Glu Thr Ala Ala Glu Cys  
65 70 75 80

45 Arg Lys Leu Gly Val Thr Ala His Ala Tyr Val Val Asp Cys Ser Asn  
85 90 95

50 Arg Glu Glu Ile Tyr Arg Ser Leu Asn Gln Val Lys Lys Glu Val Gly  
100 105 110

Asp Val Thr Ile Val Val Asn Asn Ala Gly Thr Val Tyr Pro Ala Asp  
115 120 125

55 Leu Leu Ser Thr Lys Asp Glu Glu Ile Thr Lys Thr Phe Glu Val Asn  
130 135 140

Ile Leu Gly His Phe Trp Ile Thr Lys Ala Leu Leu Pro Ser Met Met  
 145 150 155 160  
 5  
 Glu Arg Asn His Gly His Ile Val Thr Val Ala Ser Val Cys Gly His  
 165 170 175  
 10  
 Glu Gly Ile Pro Tyr Leu Ile Pro Tyr Cys Ser Ser Lys Phe Ala Ala  
 180 185 190  
 Val Gly Phe His Arg Gly Leu Thr Ser Glu Leu Gln Ala Leu Gly Lys  
 195 200 205  
 15  
 Thr Gly Ile Lys Thr Ser Cys Leu Cys Pro Val Phe Val Asn Thr Gly  
 210 215 220  
 20  
 Phe Thr Lys Asn Pro Ser Thr Arg Leu Trp Pro Val Leu Glu Thr Asp  
 225 230 235 240  
 Glu Val Val Arg Ser Leu Ile Asp Gly Ile Leu Thr Asn Lys Lys Met  
 245 250 255  
 25  
 Ile Phe Val Pro Ser Tyr Ile Asn Ile Phe Leu Arg Leu Gln Asn Pro  
 260 265 270  
 30  
 Asp Asn Ile Lys Asn Ile Gly Leu Ala Leu Ala Ala Val Lys Arg Thr  
 275 280 285  
 Arg Leu Ile Thr Cys Leu Pro Val Ser Gln Glu Tyr Leu Arg Ser Phe  
 290 295 300  
 35  
 Ser  
 305

40  
 <210> 163  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

<220>  
 <223> Oligonukleotid

45  
 <400> 163  
 ggtctgacat cagaacttca g

21

50  
 <210> 164  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

<220>  
 <223> Oligonukleotid

55  
 <400> 164  
 tgcatacatc tctggctgga g

21

EP 2 314 309 A2

<210> 165  
 <211> 6014  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 165

caccgggaag gagcgggtgtg agcgggtccaa ggagccccgc aggtttgcct cggagatgaa 60  
 gcagtgtgtc cggctgacgg tccatcccaa caatatctcc gtctctcagt acaacgtgct 120  
 10 gctggtcctg gagacgtaca atgtcccgga gctgtcagct ggcgtcaact gcacctttga 180  
 ggacctgtca gagatggatg ggctggtcgt gggcaatcag atccagtgtc actccccctgc 240  
 agccaaggag gtgccccgga tcatcacaga gaatggggac caccatgtcg tacagcttca 300  
 15 gctcaaatca aaggagaccg gcatgacctt cgccagcacc agctttgtct tctacaattg 360  
 cagcgtccac aattcgtgcc tgtcctgctg ggagagtcca taccgctgcc actggtgtaa 420  
 ataccggcat gtctgacccc atgaccccaa gacctgtctc ttccaggaag gccgagtgaa 480  
 20 gctgcccag gactgcccc agctgctgag agtggacaag atcctgggtc ccgtggaggt 540  
 gatcaagcct atcacgctga aggccaagaa cctccccag cccagctctg ggcagcgtgg 600  
 ctacgaatgc atcctcaaca ttcagggcag cgagcagcga gtgcccgcc tgcgcttcaa 660  
 25 cagctccagc gtacagtgcc agaacacctc ttattcctat gaagggatgg agatcaacaa 720  
 cctgcccgtg gagttgacag tcgtgtggaa tgggcacttc aacattgaca acccagctca 780  
 gaataaagtt cacctctaca agtgtggagc catgctgtgag agctgcgggc tgtgcctcaa 840  
 30 ggctgacca gacttcgcat gtggctggtg ccagggccca ggccagtgca ccctgcgcca 900  
 gcaactgccct gccaggaga gccagtggct ggagctgtct ggtgcaaaa gcaagtgcac 960  
 aaacccccgc atcacagaga taatcccggg gacaggcccc cgggaagggg gcaccaagggt 1020  
 35 cactatccga ggggagaacc tgggacctgga atttcgagc atcgcctccc atgtcaagggt 1080  
 tgctggcgtg gagtgcagcc ctttagtgga tggttacatc cctgcagaac agatcgtgtg 1140  
 tgagatgggg gaggccaagc ccagccagca tgcaggcttc gtggagatct gcgtggctgt 1200  
 40 gtgtcggcct gaattcatgg cccggctctc acagctctat tacttcatga cactgactct 1260  
 ctcatgatctg aagcccagcc gggggcccat gtccggaggg acccaagtga ccatcacagg 1320  
 caccaacctg aatgccggaa gcaacgtggt ggtgatgttt ggaaagcagc cctgtctctt 1380  
 45 ccacaggcga tctccatcct acattgtctg caacaccaca tcctcagatg aggtgctaga 1440  
 gatgaagggt tcggtgcagg tggacagggc caagatccac caggacctgg tctttcagta 1500  
 tgtggaagac cccaccatcg tgcggattga gccagaatgg agcattgtca gtggaaacac 1560  
 50 acccatcgcc gtatggggga cccacctgga cctcatacag aacccccaga tccgtgccaa 1620  
 gcatggaggg aaggagcaca tcaatatctg tgaggttctg aacgctactg agatgacctg 1680  
 tcaggcggcc gccctcgtc tgggtcctga ccaccagtca gacctgaccg agaggcccgga 1740  
 55 ggagtttggc ttcacctggt acaacgtcca gtcctgctc atcctcaaca agaccaactt 1800

## EP 2 314 309 A2

	cacctactat	cccaacccgg	tgtttgaggc	ctttggtccc	tcaggaatcc	tggagctcaa	1860
	gcctggcacg	cccacatcc	taaagggcaa	gaacctgatc	ccgcctgtgg	ctgggggcaa	1920
5	cgtgaagctg	aactacactg	tgctggttgg	ggagaagccg	tgcaccgtga	ccgtgtcaga	1980
	tgtccagctg	ctctgcgagt	cccccaacct	catcggcagg	cacaaagtga	tggcccgtgt	2040
	cggtggcatg	gagtactccc	cggggatggt	gtacattgcc	cgggacagcc	cgctcagcct	2100
10	gcccgccatc	gtcagcatcg	cagtggctgg	cggcctcctc	atcattttca	tcgtggccgt	2160
	gctcattgcc	tataaacgca	agtcccgcga	aagtgacctc	acgctgaagc	ggctgcagat	2220
	gcagatggac	aacctggagt	cccgtgtggc	cctggagtgc	aaggaaggta	ctgagtggcc	2280
15	ccatgctgga	ggccatgtgt	gtgtgctgtg	gtgcatatgt	gtgtgcatgc	acatctgtgt	2340
	atgtgtatgc	atatgtttca	tatacaaaca	agcaggctgg	gcagcagtgg	gcagtgtctg	2400
	aggctggcgg	tgtgtgtgtc	tgtgcaatg	tgtgtgtgtg	catgtgtgtg	tgtgcacatc	2460
20	tgtatgtata	tatgtttcat	atacaagcaa	gcaggccggg	cagcagtgag	cagtgtctgga	2520
	ggctgtatat	gtgtctgtgt	gcgtgcat	ctgtgtatgt	gtatatgttt	catgtacaag	2580
	caagcaggcc	gggcagcagt	gggcagtgtc	ggaggctctg	tgtgtgctgt	tgcatgtgtg	2640
25	tgtatgtatg	tgtatgtgtt	ccatttaca	gcaagcaggc	caggcaactg	tgagcagtgc	2700
	tggaggctgt	gtgctgtgt	gtgtgtgtat	gtgtatgtgt	ttcatttaca	agcaagcagg	2760
	ccaggcagct	gtgagcagtg	ctggaggctg	tgtgtgtgtg	tgtgtgagca	cgcacgtgtg	2820
30	tgagcagca	cgtgtatgtg	tatgtgtgtc	atttacaagc	aagcaggcca	ggcagctgtg	2880
	agcagtgtctg	gaggccgtgt	gtgtgtgtgt	gtgtgtgtgt	gcgcgcgcgc	ctgtatatgt	2940
	gtatgtgttt	catttacaag	caagcaggcc	aggcagctgt	gggcagtgtc	ggaggctgtg	3000
35	tgtgtgtgca	cgtgtgtgta	tgctgtgtg	tttcatttac	aagcaagcag	gccaggcagc	3060
	tgtgggcagt	gctggaggct	gtgtgtgtgt	gtgtgtgtgt	gtgtgtgtat	atatgtgtat	3120
	gtgtatgtgt	ttcatttaca	agcaagcagc	ccaggcagct	gtgggcagtg	ctggaggctg	3180
40	tgtgtgtgtg	tgtgtgtgtg	tgtgtatgtg	tttcatttac	aagtgtgtgt	gtgtgtgtgt	3240
	atgtgtatgt	gtatgtgttt	catttacaag	caagcaggcc	aggcagctgt	gggcaatgct	3300
	ggaggctgtg	catcctacct	gcataacctg	aaagcctctc	actctatagt	ccctatgcct	3360
45	gtgtcccaga	ccacacccat	acccaagcag	gccccaccct	ggcaacacca	gagaggccaa	3420
	ggctctcctg	ccctctcctt	gaagggtgag	tgattagaat	ctcttttatg	tgtggcaggc	3480
	acacagcttt	gaatgttgga	ggcgcttgg	gacttaaagg	aaagctgcag	actgataaaa	3540
50	agccaactcc	ctccttctgc	tccctgtggg	ccgagcacc	caactgggag	ggggcagccg	3600
	aggggagctc	ccaccagga	ttgtcacctt	cacccacta	gagcaccttc	acccactag	3660
	agcagcctcc	atacctggaa	tcctggttga	gtgggttttg	cactctactc	gaggggaggt	3720
	ctgggggtgt	cttaacatga	cgcatctcag	caatctccag	ctttcttctc	ctagcaggaa	3780
55	ggtaaggctg	tagggctgat	ctgtgattta	gaaggaagg	tgtttcaaag	cttgatttaa	3840

EP 2 314 309 A2

5  
 10  
 15  
 20  
 25  
 30  
 35  
 40  
 45  
 50  
 55

aaaattaca aacaccacca taaagtgaaa tcagctgcac taaatccaag aaggaaattt 3900  
 aggagtcaga ctcttgaac ccccaggata tcattttgtg actcatcctg ggaggatctg 3960  
 agctggttct ttgctgtaga tttgtacatg gagtaaatec ggccccatac ctggggctct 4020  
 cacttcacac cgattcccac cagggcagcc acggctcttt ttgatgggga agtggatcca 4080  
 ttccatcccc tctctacatc cttcagctgt caacacagca tccgccttgt gggactgtta 4140  
 attactgcct tttattatat ttacgctgct taattttttt ctccgcaatg tactctttcc 4200  
 tctaattagg tgtagtgatt agaatctctt ttatgtgtgg caggcacgca gctttgaatg 4260  
 ttggaggcgc ttggtgactt aaaggaaagc tgcagactga taaaaagcca acaccctcct 4320  
 tctgctccct gtgggcccag caccccaact gggagggagc agccgatggg agctcccacc 4380  
 caggattgtc agctgaggcc ccaggaggaa accttggtt cagactttag gggcgagcta 4440  
 tgctgtgcac gtaggaagaa ggggtcttac agcaaaggac ttgtcagact agccacagag 4500  
 gcactttgca gcttgcccag agccagccac tgaacgttta cagggtgca ctggcccag 4560  
 ccaaggggtc tccttgaaga cttcacagca agccaggacg tcctctacac aaactcagaa 4620  
 gacaccagc tgggcccttc atgggcctaa gcttctgata tataaacata cccgtgtatt 4680  
 tacaacact cccacacagg cccacacacc ctactgaca tacactcatg gactcacaca 4740  
 tacactcaca tgcacacatg catgcacact cacatacact cactcgtgca ctcacacata 4800  
 catgccaca catagtgaca tgctcacaca ctcatgcttt cacatacata cactcactga 4860  
 catacactca tgtgctcaca cgctcatgta ctcacattcg tacacacaca ctgacatata 4920  
 cttacacact cacacttgca catgcataca catgcactca catgcacaca tgcatgcaca 4980  
 ctatacact cacgcactca acttgcaggc gtgcacacac atgcccacat actcatgcac 5040  
 tcacattcac acatgcgtgc acacatagac gcatgcactc acacatgcat acacacagac 5100  
 atacacatgc actcacattc gtacttgcac acacaccaac acacatagc aactcacac 5160  
 tgacaagcat acacacacac tcatgcactc acaccacgc aggactcac attcacacac 5220  
 atacacactc attgacatac attcattcac atccatgcac tcacattcac acatgcatac 5280  
 aactgacat tcacacttgc acatgcctac aactcactg acatacacac acacatgcag 5340  
 tcatacacac tccctgacat gctcacacac tgtcactc acacactccc tgacatgctc 5400  
 acacactgtc aactcacac actcacatac actccctgac atacacactc agacaagtgc 5460  
 ccatgcaccc acacctatgc tcatgcacat gttcccacac tctcttataa gcatacacac 5520  
 ccatgttctc cactcaggac acacatgaat gttccccagg gcatcatgtg acatgcaga 5580  
 ggacagatgg tggaaaagac atgagcaacc taatgggaag aggaaaatgg gaaacaatgc 5640  
 attggaagag gaagaaaaaa aataaataac caaaggtttt ggcaagtgca gtaccaggtg 5700  
 gagaagcttg acttttctat ccttgatcat tttattccct cccaagaagt cagtcacagg 5760  
 acctggaagg ccagaaaggg tacatgtggg agacggtctg aggaagtacc tcggtcacta 5820  
 caatattttt gcacatataa aggggtgggg aggaaagaga cacaaacgta tttaacacag 5880

EP 2 314 309 A2

atttgctgga tggaagctgc gtgtgtgaac gtgtgtatga gtgagtgcat tttgattttt 5940  
 tttttttttt tttgcacagt taagagaaaa aatcaaaaa gcagaaaaaa aaaagaaaaa 6000  
 5 agacttatca cggt 6014

<210> 166  
 <211> 817  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 166

Met Lys Gln Cys Val Arg Leu Thr Val His Pro Asn Asn Ile Ser Val  
 1 5 10 15

Ser Gln Tyr Asn Val Leu Leu Val Leu Glu Thr Tyr Asn Val Pro Glu  
 20 25 30

Leu Ser Ala Gly Val Asn Cys Thr Phe Glu Asp Leu Ser Glu Met Asp  
 35 40 45

Gly Leu Val Val Gly Asn Gln Ile Gln Cys Tyr Ser Pro Ala Ala Lys  
 50 55 60

Glu Val Pro Arg Ile Ile Thr Glu Asn Gly Asp His His Val Val Gln  
 65 70 75 80

Leu Gln Leu Lys Ser Lys Glu Thr Gly Met Thr Phe Ala Ser Thr Ser  
 85 90 95

Phe Val Phe Tyr Asn Cys Ser Val His Asn Ser Cys Leu Ser Cys Val  
 100 105 110

Glu Ser Pro Tyr Arg Cys His Trp Cys Lys Tyr Arg His Val Cys Thr  
 115 120 125

His Asp Pro Lys Thr Cys Ser Phe Gln Glu Gly Arg Val Lys Leu Pro  
 130 135 140

Glu Asp Cys Pro Gln Leu Leu Arg Val Asp Lys Ile Leu Val Pro Val  
 145 150 155 160

Glu Val Ile Lys Pro Ile Thr Leu Lys Ala Lys Asn Leu Pro Gln Pro  
 165 170 175

Gln Ser Gly Gln Arg Gly Tyr Glu Cys Ile Leu Asn Ile Gln Gly Ser  
 180 185 190

Glu Gln Arg Val Pro Ala Leu Arg Phe Asn Ser Ser Ser Val Gln Cys  
 195 200 205

Gln Asn Thr Ser Tyr Ser Tyr Glu Gly Met Glu Ile Asn Asn Leu Pro  
 210 215 220

EP 2 314 309 A2

Val Glu Leu Thr Val Val Trp Asn Gly His Phe Asn Ile Asp Asn Pro  
 225 230 235 240  
 5  
 Ala Gln Asn Lys Val His Leu Tyr Lys Cys Gly Ala Met Arg Glu Ser  
 245 250 255  
 10  
 Cys Gly Leu Cys Leu Lys Ala Asp Pro Asp Phe Ala Cys Gly Trp Cys  
 260 265 270  
 Gln Gly Pro Gly Gln Cys Thr Leu Arg Gln His Cys Pro Ala Gln Glu  
 275 280 285  
 15  
 Ser Gln Trp Leu Glu Leu Ser Gly Ala Lys Ser Lys Cys Thr Asn Pro  
 290 295 300  
 Arg Ile Thr Glu Ile Ile Pro Val Thr Gly Pro Arg Glu Gly Gly Thr  
 305 310 315 320  
 20  
 Lys Val Thr Ile Arg Gly Glu Asn Leu Gly Leu Glu Phe Arg Asp Ile  
 325 330 335  
 25  
 Ala Ser His Val Lys Val Ala Gly Val Glu Cys Ser Pro Leu Val Asp  
 340 345 350  
 Gly Tyr Ile Pro Ala Glu Gln Ile Val Cys Glu Met Gly Glu Ala Lys  
 355 360 365  
 30  
 Pro Ser Gln His Ala Gly Phe Val Glu Ile Cys Val Ala Val Cys Arg  
 370 375 380  
 35  
 Pro Glu Phe Met Ala Arg Ser Ser Gln Leu Tyr Tyr Phe Met Thr Leu  
 385 390 395 400  
 Thr Leu Ser Asp Leu Lys Pro Ser Arg Gly Pro Met Ser Gly Gly Thr  
 405 410 415  
 40  
 Gln Val Thr Ile Thr Gly Thr Asn Leu Asn Ala Gly Ser Asn Val Val  
 420 425 430  
 45  
 Val Met Phe Gly Lys Gln Pro Cys Leu Phe His Arg Arg Ser Pro Ser  
 435 440 445  
 Tyr Ile Val Cys Asn Thr Thr Ser Ser Asp Glu Val Leu Glu Met Lys  
 450 455 460  
 50  
 Val Ser Val Gln Val Asp Arg Ala Lys Ile His Gln Asp Leu Val Phe  
 465 470 475 480  
 55  
 Gln Tyr Val Glu Asp Pro Thr Ile Val Arg Ile Glu Pro Glu Trp Ser  
 485 490 495

EP 2 314 309 A2

Ile Val Ser Gly Asn Thr Pro Ile Ala Val Trp Gly Thr His Leu Asp  
 500 505 510  
 5  
 Leu Ile Gln Asn Pro Gln Ile Arg Ala Lys His Gly Gly Lys Glu His  
 515 520 525  
 10  
 Ile Asn Ile Cys Glu Val Leu Asn Ala Thr Glu Met Thr Cys Gln Ala  
 530 535 540  
 15  
 Pro Ala Leu Ala Leu Gly Pro Asp His Gln Ser Asp Leu Thr Glu Arg  
 545 550 555 560  
 20  
 Pro Glu Glu Phe Gly Phe Ile Leu Asp Asn Val Gln Ser Leu Leu Ile  
 565 570 575  
 25  
 Leu Asn Lys Thr Asn Phe Thr Tyr Tyr Pro Asn Pro Val Phe Glu Ala  
 580 585 590  
 Phe Gly Pro Ser Gly Ile Leu Glu Leu Lys Pro Gly Thr Pro Ile Ile  
 595 600 605  
 30  
 Leu Lys Gly Lys Asn Leu Ile Pro Pro Val Ala Gly Gly Asn Val Lys  
 610 615 620  
 35  
 Leu Asn Tyr Thr Val Leu Val Gly Glu Lys Pro Cys Thr Val Thr Val  
 625 630 635 640  
 Ser Asp Val Gln Leu Leu Cys Glu Ser Pro Asn Leu Ile Gly Arg His  
 645 650 655  
 40  
 Lys Val Met Ala Arg Val Gly Gly Met Glu Tyr Ser Pro Gly Met Val  
 660 665 670  
 Tyr Ile Ala Pro Asp Ser Pro Leu Ser Leu Pro Ala Ile Val Ser Ile  
 675 680 685  
 45  
 Ala Val Ala Gly Gly Leu Leu Ile Ile Phe Ile Val Ala Val Leu Ile  
 690 695 700  
 50  
 Ala Tyr Lys Arg Lys Ser Arg Glu Ser Asp Leu Thr Leu Lys Arg Leu  
 705 710 715 720  
 Gln Met Gln Met Asp Asn Leu Glu Ser Arg Val Ala Leu Glu Cys Lys  
 725 730 735  
 55  
 Glu Gly Thr Glu Trp Pro His Ala Gly Gly His Val Cys Val Arg Val  
 740 745 750  
 Cys Ile Cys Val Cys Met His Ile Cys Val Cys Val Cys Ile Cys Phe  
 755 760 765

Ile Tyr Lys Gln Ala Gly Trp Ala Ala Val Gly Ser Ala Gly Gly Trp  
 770 775 780  
 5  
 Arg Cys Val Cys Leu Cys Glu Cys Val Cys Val His Val Cys Val Cys  
 785 790 795 800  
 10  
 Thr Ser Val Cys Ile Tyr Val Ser Tyr Thr Ser Lys Gln Ala Gly Gln  
 805 810 815  
 Gln  
 15  
 <210> 167  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz  
 20  
 <220>  
 <223> oligonukleotid  
 <400> 167  
 gcaccaaggt cactatccga g 21  
 25  
 <210> 168  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz  
 30  
 <220>  
 <223> oligonukleotid  
 <400> 168  
 tctgagagag tcagtgtcat g 21  
 35  
 <210> 169  
 <211> 2565  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 40  
 <400> 169  
 actgcgacgg taccggggcg gcggggaagg accgagagggc gggaggagca gcggctcagg 60  
 cgcctgcaaa ctggtggcct gaacgaggta gaccatgact gtggtttcag tggcgtcact 120  
 cgctgggctg ctcttcctga ggttttccta agccatcccc tggcgggaacc gccccagta 180  
 45  
 tggactccaa ttgccttgac agtgttttta gtggctgttg caacattatg taaagaacaa 240  
 ggaataacag ttgtaggaat ttgctgtgtg tatgaagtgt ttattgcca ggggtatact 300  
 ttgccattac tatgtactac tgctggacag tttctccgtg gaaagggtag cattccattt 360  
 50  
 tctatgctgc agacactagt aaaactcatt gtcttgatgt tcagtacatt attacttgtt 420  
 gtgattagag tccaggttat tcaatcccaa cttccagtat tcaccagggt tgataacca 480  
 gctgctgtaa gcccaactcc tacaaggcaa ctaactttta actacctcct tctgtgtaat 540  
 55  
 gcttggttgt tattaaatcc ttcagagctc tgctgtgatt ggaccatggg aacaatacca 600

## EP 2 314 309 A2

	cttatagagt cactactaga tattcgaat ctggccacat ttacttttctt ttgttttctg	660
	gggatgttgg gagtattcag tatcagatac tctggtgatt cctccaagac tgttttaatg	720
5	ttgcctgcta aaactgacat gggtcacaaa tttgagaaaa gtagtgaaga ttcaaagcag	780
	tcaagaagag tggaaggaac tttccagaga aacctagaaa tcccaaacag tcttaaggat	840
	aaatttgaac ttggtgctca tgcttttatg acagtattaa tctgttcagc tttgggactt	900
10	tctctagcag tgcgttgcca ctctgttggg tttgttgttg ccgagcgagt attatatggt	960
	cccagcatgg ggttctgtat tttggtagcc catggatggc agaaaatatc aacaaaaagt	1020
	gtatttaaaa agctatcctg gatttgtctg tctatggtga tactcactca ttccttaaaa	1080
15	acattccaca gaaattggga ttgggagtct gaatatacat tgtttatgtc agccttgaag	1140
	gtaaataaaa ataatgcca actttggaat aatgtgggtc atgctctgga aaatgaaaag	1200
	aactttgaga gagctttgaa atacttctta caggctaccc atgttcagcc agatgatatt	1260
20	ggtgcccata tgaatgtagg aagaacttat aaaaatttaa atagaaccaa agaagctgaa	1320
	gaatcttaca tgatggctaa atcactgatg cctcaaatta ttcctggtaa aaaatatgca	1380
	gccagaattg cccctaacca cctaaatggt tatatcaatc tggctaacct gatccgagca	1440
25	aatgagtccc gactggaaga agcagatcag ctgtaccgtc aagcaataag catgaggccc	1500
	gacttcaagc aggcttacct tagcagagga gaattgcttt taaaaatgaa taaacctctt	1560
	aaagcaaagg aagcatatct taaagcacta gagctggaca gaaataatgc agatctttgg	1620
30	tacaacttgg caattgtaca tattgaactt aaagaaccaa atgaagccct aaaaaacttt	1680
	aatcgtgctc tggaactaaa tccaaagcat aaactagcat tattcaactc tgctatagta	1740
	atgcaagaat caggtgaggt taaactcaga cctgaagcta gaaaacgact tctaagttat	1800
35	ataaatgaag agccactaga tgctaattggg tatttcaatt tgggaatgct tgccatggat	1860
	gacaaaaagg acaatgaagc agagatttgg atgaagaaag ccataaagtt acaagccgac	1920
	ttccgaagtg ctttgtttaa tctggctctc ctgtattccc agactgcaaa ggaattaaag	1980
40	gctttgccaa ttttggagga gttactcaga tactaccctg atcatatcaa gggcctcatt	2040
	ttaaaaggag acattctgat gaatcaaaag aaagatatac taggagcaaa aaaatgtttt	2100
	gaaaggattt tggagatgga tccaagcaat gtgcaaggaa aacacaatct ttgtgttgtt	2160
45	tattttgaag aaaaagactt attaaaagct gaaagatgcc ttcttgaaac actggcatta	2220
	gcaccacatg aagaatatat tcagcgccat ttgaatatag tcagggataa gatttcctca	2280
	tctagtttta tagagccaat attcccaacc agtaagattt caagtgtgga aggaaagaaa	2340
	attccaactg aaagtgtaaa agaaattaga ggtgaatcca gacaaacaca aatagtaaaa	2400
50	acaagtgata ataaaagtca gtctaaatcc aacaacaat taggaaaaaa tggagacgaa	2460
	gagacacccc acaaaacaac aaaagacatc aaagaaattg agaagaaaag agttgctgct	2520
55	ttaaaaagac tagaagagat tgaacgtatt ttaaatggtg aataa	2565
	<210> 170	

EP 2 314 309 A2

<211> 733  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5 <400> 170

Met Leu Gln Thr Leu Val Lys Leu Ile Val Leu Met Phe Ser Thr Leu  
 1 5 10 15

10 Leu Leu Val Val Ile Arg Val Gln Val Ile Gln Ser Gln Leu Pro Val  
 20 25 30

15 Phe Thr Arg Phe Asp Asn Pro Ala Ala Val Ser Pro Thr Pro Thr Arg  
 35 40 45

Gln Leu Thr Phe Asn Tyr Leu Leu Pro Val Asn Ala Trp Leu Leu Leu  
 50 55 60

20 Asn Pro Ser Glu Leu Cys Cys Asp Trp Thr Met Gly Thr Ile Pro Leu  
 65 70 75 80

Ile Glu Ser Leu Leu Asp Ile Arg Asn Leu Ala Thr Phe Thr Phe Phe  
 85 90 95

25 Cys Phe Leu Gly Met Leu Gly Val Phe Ser Ile Arg Tyr Ser Gly Asp  
 100 105 110

30 Ser Ser Lys Thr Val Leu Met Leu Pro Ala Lys Thr Asp Met Gly Gln  
 115 120 125

Lys Phe Glu Lys Ser Ser Glu Asp Ser Lys Gln Ser Arg Arg Val Glu  
 130 135 140

35 Gly Thr Phe Gln Arg Asn Leu Glu Ile Pro Asn Ser Leu Lys Asp Lys  
 145 150 155 160

40 Phe Glu Leu Gly Ala His Ala Phe Met Thr Val Leu Ile Cys Ser Ala  
 165 170 175

Leu Gly Leu Ser Leu Ala Val Arg Cys His Ser Val Gly Phe Val Val  
 180 185 190

45 Ala Glu Arg Val Leu Tyr Val Pro Ser Met Gly Phe Cys Ile Leu Val  
 195 200 205

50 Ala His Gly Trp Gln Lys Ile Ser Thr Lys Ser Val Phe Lys Lys Leu  
 210 215 220

Ser Trp Ile Cys Leu Ser Met Val Ile Leu Thr His Ser Leu Lys Thr  
 225 230 235 240

55 Phe His Arg Asn Trp Asp Trp Glu Ser Glu Tyr Thr Leu Phe Met Ser  
 245 250 255

EP 2 314 309 A2

Ala Leu Lys Val Asn Lys Asn Asn Ala Lys Leu Trp Asn Asn Val Gly  
 260 265 270  
 5  
 His Ala Leu Glu Asn Glu Lys Asn Phe Glu Arg Ala Leu Lys Tyr Phe  
 275 280 285  
 10  
 Leu Gln Ala Thr His Val Gln Pro Asp Asp Ile Gly Ala His Met Asn  
 290 295 300  
 Val Gly Arg Thr Tyr Lys Asn Leu Asn Arg Thr Lys Glu Ala Glu Glu  
 305 310 315 320  
 15  
 Ser Tyr Met Met Ala Lys Ser Leu Met Pro Gln Ile Ile Pro Gly Lys  
 325 330 335  
 20  
 Lys Tyr Ala Ala Arg Ile Ala Pro Asn His Leu Asn Val Tyr Ile Asn  
 340 345  
 Leu Ala Asn Leu Ile Arg Ala Asn Glu Ser Arg Leu Glu Glu Ala Asp  
 355 360 365  
 25  
 Gln Leu Tyr Arg Gln Ala Ile Ser Met Arg Pro Asp Phe Lys Gln Ala  
 370 375 380  
 Tyr Ile Ser Arg Gly Glu Leu Leu Leu Lys Met Asn Lys Pro Leu Lys  
 385 390 395 400  
 30  
 Ala Lys Glu Ala Tyr Leu Lys Ala Leu Glu Leu Asp Arg Asn Asn Ala  
 405 410 415  
 35  
 Asp Leu Trp Tyr Asn Leu Ala Ile Val His Ile Glu Leu Lys Glu Pro  
 420 425 430  
 Asn Glu Ala Leu Lys Asn Phe Asn Arg Ala Leu Glu Leu Asn Pro Lys  
 435 440 445  
 40  
 His Lys Leu Ala Leu Phe Asn Ser Ala Ile Val Met Gln Glu Ser Gly  
 450 455 460  
 45  
 Glu Val Lys Leu Arg Pro Glu Ala Arg Lys Arg Leu Leu Ser Tyr Ile  
 465 470 475 480  
 Asn Glu Glu Pro Leu Asp Ala Asn Gly Tyr Phe Asn Leu Gly Met Leu  
 485 490 495  
 50  
 Ala Met Asp Asp Lys Lys Asp Asn Glu Ala Glu Ile Trp Met Lys Lys  
 500 505 510  
 55  
 Ala Ile Lys Leu Gln Ala Asp Phe Arg Ser Ala Leu Phe Asn Leu Ala  
 515 520 525

EP 2 314 309 A2

Leu Leu Tyr Ser Gln Thr Ala Lys Glu Leu Lys Ala Leu Pro Ile Leu  
 530 535 540

5  
 Glu Glu Leu Leu Arg Tyr Tyr Pro Asp His Ile Lys Gly Leu Ile Leu  
 545 550 555 560

Lys Gly Asp Ile Leu Met Asn Gln Lys Lys Asp Ile Leu Gly Ala Lys  
 10 565 570 575

Lys Cys Phe Glu Arg Ile Leu Glu Met Asp Pro Ser Asn Val Gln Gly  
 580 585 590

15  
 Lys His Asn Leu Cys Val Val Tyr Phe Glu Glu Lys Asp Leu Leu Lys  
 595 600 605

Ala Glu Arg Cys Leu Leu Glu Thr Leu Ala Leu Ala Pro His Glu Glu  
 20 610 615 620

Tyr Ile Gln Arg His Leu Asn Ile Val Arg Asp Lys Ile Ser Ser Ser  
 625 630 635 640

25  
 Ser Phe Ile Glu Pro Ile Phe Pro Thr Ser Lys Ile Ser Ser Val Glu  
 645 650 655

Gly Lys Lys Ile Pro Thr Glu Ser Val Lys Glu Ile Arg Gly Glu Ser  
 30 660 665 670

Arg Gln Thr Gln Ile Val Lys Thr Ser Asp Asn Lys Ser Gln Ser Lys  
 675 680 685

35  
 Ser Asn Lys Gln Leu Gly Lys Asn Gly Asp Glu Glu Thr Pro His Lys  
 690 695 700

Thr Thr Lys Asp Ile Lys Glu Ile Glu Lys Lys Arg Val Ala Ala Leu  
 40 705 710 715 720

Lys Arg Leu Glu Glu Ile Glu Arg Ile Leu Asn Gly Glu  
 725 730

45  
 <210> 171  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

<220>  
 <223> Oligonukleotid

50  
 <400> 171  
 aggcttacat tagcagagga g

55  
 <210> 172  
 <211> 21

<212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

<220>  
 <223> oligonukleotid

<400> 172  
 cgttttctag cttcaggtct g

21

<210> 173  
 <211> 3296  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 173

tgaattcaaa acagttactc tgaatggtct ttgctaagaa caatttaatg attaagtaag 60  
 gtcagtgccc ttggaagccc aaactctagc cagatttccc tggctctacac ccctagggat 120  
 aaggtaaagc ttaagcaca cagtgaactt cctgaggccc ccaaactctaa tggaactagc 180  
 tattgagggc taaaagagga tggttttttt agaaaactcg aagcaaactc ctcaggctgg 240  
 ggatatttca aagactacta ctattattat taataacaat tgcaatattt gttgagctcc 300  
 taaatgaagc taaaactttg ttctaataaa tttaatcttt acagcaacct atgaggtaga 360  
 taatattgtc attcccatga gggagctaag gatcagagaa ggtaagtcac ttgtctaagg 420  
 tcacatagct agcatgttat gcaatcagga gtcaaacctg gtttgtctga atctgaagtc 480  
 catctgctct gtgcactttt ataccgtctg ctttttcctt tattcctaac cttcttccat 540  
 tctgattccc actgagtagt ggacaggaac cactgaagtt tgccctgacac catcaaccag 600  
 gccctagtca cctggctttg cctttgccct gctgtgtgat cttagctccc tgcccaggcc 660  
 cacagccatg gccatggccc agaaactcag ccacctcctg ccgagtctgc ggcaggctcat 720  
 ccaggagcct cagctatctc tgcagccaga gcctgtcttc acggtggatc gagctgaggt 780  
 gccgccgctc ttctggaagc cgtacatcta tgcgggctac cggccgctgc atcagacctg 840  
 gcgcttctat ttccgcacgc tgttccagca gcacaacgag gccgtgaatg tctggacca 900  
 cctgctggcg gccctggtag tgctgtgctg gctggccctc tttgtggaga ccgtggactt 960  
 ctggggagac ccacacgccc tgcccctctt catcattgtc cttgcctctt tcacctacct 1020  
 ctcttcagt gccttggtc acctcctgca ggccaagtct gagttctggc attacagctt 1080  
 cttcttctg gactatgtg ggggtggcct gtaccagttt ggcaagtcct tggcacactt 1140  
 ctactatgct atcgagccc cctggcatgc ccaggcagc gctgtttttc tgcccatggc 1200  
 tgctttctc gcctggcttt cctgcattgg ctctgtctat aacaagtaca tccagaaacc 1260  
 aggcctgctg ggccgcacat gccaggaggt gccctccgct ctggcctacg cactggacat 1320  
 tagtcctgtg gtgcatcgta tcttcgtgtc ctccgacccc accacggatg atccagctct 1380  
 tctctaccac aagtgccagg tggcttctt tctgtggtc gctgccttct tctctacctt 1440  
 catgcccagc cgctggttcc ctggcagctg ccatgtcttc gggcagggcc accaactttt 1500  
 ccacatcttc ttggtgctgt gcacgctggc tcagctggag gctgtggcac tggactatga 1560

EP 2 314 309 A2

ggcccgacgg cccatctatg agcctctgca cacgcaactg cctcacaact tttctggcct 1620  
 cttcctgctc acgggtgggca gcagcatcct cactgcattc ctcctgagcc agctggtaca 1680  
 5 gcgcaaaactt gatcagaaga ccaagtgaag ggggatggca tctggtaggg agggaggtat 1740  
 agttggggga caggggtctg ggtttggtc caggtgggaa caaggcctgg taaagttggt 1800  
 tgtgtctggc ccacagtgc tctctgtgca cgactcaact gccaagggca tcaactggcca 1860  
 10 attcttgat ttagggattg gctaggagtt gctgggtcc actcctgggc ctgccccagc 1920  
 tccttgcca gggagagga aagagttaac ggtgtggcc actccagctt gcccttcac 1980  
 tgccactcac tgggtgagg ctgggggtca gcttggtgag gattggggct tctagattgt 2040  
 15 ctaggcagga ggtgaaactt aggccagagt cagatttgag ctgagccagg ggaggccttg 2100  
 gcaacctact tctactcaga tttcattgct ggatgcggaa ggggtaggcc caaaatatat 2160  
 acaggatctt actgtccctt gaagcccagc cacaagtgtt ggagctgcag agagaccca 2220  
 20 aaggtagtag attgtgccag atacaaatgg gtcccatcca gtgcttcata ctcttcagt 2280  
 cactatcca gacagtgagc cccagatctc ctagctctgg cttctgtgtc ccacacggcc 2340  
 tgttcccagc ttctctcctg gttcccttgt tacggattca tttatcatt cagtgtttcc 2400  
 25 tgggcctctg ctcagaggca ggtcaccact gggccctgtg gatcaatgca agatgacaaa 2460  
 ggcttttttt ttttttttt ttttttttt ttttgaggag tttcgtctt gttggctagg 2520  
 ctggagtaaa atgggtgcgat ctcggctcac tgcacctccg cctcccaggt tcaagcgatt 2580  
 30 ttcctgcctc agcctcccga gtagctgggg ttacaggcat gcaccaccat gcctggctaa 2640  
 ttttctgat ttttagtaga gacgggggtt ctccatgttg gtcaggctgg tcttgaactc 2700  
 ctgacctcag gtgatctgcc cgtctcggcc tcccaaagtg ctgggattac cggcatgagc 2760  
 35 cactgcgctt ggccgacaaa ggctttgata tcagaatgaa ctgtcaaggg aggtgctgga 2820  
 gagggattaa cctgtgctgc ctgggaccct cagggctta ggttggggag tgtgaatagg 2880  
 agtttgaga tggagaatag gaagggcatt ccaggcagag ggaaacctgt gcagagacca 2940  
 40 agaggtgtgg aaggaaaagt ggggttgggg ctgggtggtc tggattatgg cctggatgca 3000  
 ataaagtact gtgacagtag ccacctctt gtttttgtc tcctgtttcc gggaggggccc 3060  
 cctgctcaca ttactggagg ttttccggag gaagctgggg cccctgggag tggacacagg 3120  
 45 gtgcagggag cagttcttgt tttatctttg ctgggggatg gggttggggc cttatatacc 3180  
 atatctatat atacaaaatt tgtttgcaa gggagtgggc ggcagtttta ttactaaagt 3240  
 tttataagta gttaaaataa tgtgtttaa atatgataat cccactttat gatctg 3296

50 <210> 174  
 <211> 346  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

55 <400> 174

Met Ala Met Ala Gln Lys Leu Ser His Leu Leu Pro Ser Leu Arg Gln  
 1 5 10 15

EP 2 314 309 A2

Val Ile Gln Glu Pro Gln Leu Ser Leu Gln Pro Glu Pro Val Phe Thr  
 20 25 30  
 5  
 Val Asp Arg Ala Glu Val Pro Pro Leu Phe Trp Lys Pro Tyr Ile Tyr  
 35 40 45  
 10  
 Ala Gly Tyr Arg Pro Leu His Gln Thr Trp Arg Phe Tyr Phe Arg Thr  
 50 55 60  
 15  
 Leu Phe Gln Gln His Asn Glu Ala Val Asn Val Trp Thr His Leu Leu  
 65 70 75 80  
 20  
 Ala Ala Leu Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Leu Phe Val Glu Thr Val  
 85 90 95  
 25  
 Asp Phe Trp Gly Asp Pro His Ala Leu Pro Leu Phe Ile Ile Val Leu  
 100 105 110  
 30  
 Ala Ser Phe Thr Tyr Leu Ser Phe Ser Ala Leu Ala His Leu Leu Gln  
 115 120 125  
 35  
 Ala Lys Ser Glu Phe Trp His Tyr Ser Phe Phe Phe Leu Asp Tyr Val  
 130 135 140  
 40  
 Gly Val Ala Val Tyr Gln Phe Gly Ser Ala Leu Ala His Phe Tyr Tyr  
 145 150 155 160  
 45  
 Ala Ile Glu Pro Ala Trp His Ala Gln Val Gln Ala Val Phe Leu Pro  
 165 170 175  
 50  
 Met Ala Ala Phe Leu Ala Trp Leu Ser Cys Ile Gly Ser Cys Tyr Asn  
 180 185 190  
 55  
 Lys Tyr Ile Gln Lys Pro Gly Leu Leu Gly Arg Thr Cys Gln Glu Val  
 195 200 205  
 60  
 Pro Ser Val Leu Ala Tyr Ala Leu Asp Ile Ser Pro Val Val His Arg  
 210 215 220  
 65  
 Ile Phe Val Ser Ser Asp Pro Thr Thr Asp Asp Pro Ala Leu Leu Tyr  
 225 230 235 240  
 70  
 His Lys Cys Gln Val Val Phe Phe Leu Leu Ala Ala Ala Phe Phe Ser  
 245 250 255  
 75  
 Thr Phe Met Pro Glu Arg Trp Phe Pro Gly Ser Cys His Val Phe Gly  
 260 265 270  
 80  
 Gln Gly His Gln Leu Phe His Ile Phe Leu Val Leu Cys Thr Leu Ala  
 275 280 285

EP 2 314 309 A2

Gln Leu Glu Ala Val Ala Leu Asp Tyr Glu Ala Arg Arg Pro Ile Tyr  
 290 295 300

5

Glu Pro Leu His Thr His Trp Pro His Asn Phe Ser Gly Leu Phe Leu  
 305 310 315 320

10

Leu Thr Val Gly Ser Ser Ile Leu Thr Ala Phe Leu Leu Ser Gln Leu  
 325 330 335

Val Gln Arg Lys Leu Asp Gln Lys Thr Lys  
 340 345

15

<210> 175  
 <211> 2858  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

20

<400> 175  
 agtggcgggg aagcaaagca caggagcgct gtggtgccag cggccgggct agggacgact 60

ggcgggtttg cgctggacct gaccccagg gcgggcgcaa gggggcgggc gctgccgtac 120

25

tcaggccgcg gggccagggc gggccggccg gcggggcatt taaaccccgc tgacagccag 180

tccagcccgg gacacgcgcc cagctctgta gcctcctccg tcgactcagc cttaggtacc 240

ggtcaggcaa aatgcgggtc tccctggctc cgggagtctg gttcttccgg gccttctcca 300

30

gggacagctg gttccgaggc ctcacacctg tgctgacctt cctaatttac gcctgctatc 360

acatgtccag gaagcctatc agtatcgtca agagccgtct gcaccagaac tgctcggagc 420

agatcaaacc catcaatgat actcacagtc tcaatgacac catgtggtgc agctgggccc 480

35

catttgacaa ggacaactat aaggagttac tagggggcgt ggacaacgcc ttctcatcg 540

cctatgccat cggcatgttc atcagtgggg tttttgggga gcggcttccg ctccgttact 600

acctctcagc tggaatgctg ctcagtgggc ttttcacctc gctctttggc ctgggatatt 660

tctggaacat ccacgagctc tgggtactttg tggatcatca ggtctgtaat ggactcgtcc 720

40

agaccacagg ctggccctct gtggtgacct gtgttgcaa ctggttcggg aaggggaagc 780

gggggttcat catgggcatc tgggaattccc acacatctgt gggcaacatc ctgggctccc 840

tgatcgccgg catctgggtg aacgggcagt gggcctgtc gttcatctg cctggcatca 900

45

ttactgccgt catgggcgtc atcaccttcc tcttctcat cgaacacca gaagatgtgg 960

actgcgcccc tcctcagcac cacggtgagc cagctgagaa ccaggacaac cctgaggacc 1020

ctgggaacag tccctgctct atcagggaga gcggccttga gactgtggcc aaatgctcca 1080

50

aggggcatatg cgaagagcct gctgccatca gcttctttgg ggcgctccgg atcccaggcg 1140

tggctgagtt ctctctgtgt ctgctgtttg ccaagctggt cagttacacc ttctctact 1200

ggctgcccct ctacatcgcc aatgtggctc actttagtgc caaggaggct ggggacctgt 1260

55

ctacactctt cgatgttggg ggcacatag gcggcatcgt ggcagggtc gtctctgact 1320

EP 2 314 309 A2

acaccaatgg cagggccacc acttgctgtg tcatgctcat cttggctgcc cccatgatgt 1380  
 5 tcctgtacaa gtacattggc caggacggga ttgccagctc catagtgatg ctgatcatct 1440  
 gtgggggcct ggtcaatggc ccatacgcgc tcatcaccac tgctgtctct gctgatctgg 1500  
 ggactcacia gagcctgaag ggcaacgcc aagccctgtc cacggtcacg gccatcattg 1560  
 10 acggcaccgg ctccataggt gcggctctgg ggctctgtct ggctgggctc atctcccca 1620  
 cgggctggaa caatgtcttc tacatgctca tctctgccga cgtcctagcc tgcttgctcc 1680  
 tttgccgggt agtatacaaa gagatcttgg cctggaaggt gtccctgagc agaggcagcg 1740  
 15 ggtataaaga aatatgaggc cccaattgga acagcagcat ggaggggtccc agttgggtcc 1800  
 ccaacgtgct ccccatgggc aagacaatgg aaacttccac aagcaggga ggcaaaccct 1860  
 ctttattgaa cattagccag cccagcccag accccagggc tgcctaagga cacagagatt 1920  
 ctccatggga aggggactgc caagcatgag gaaatagaag attcaggggc ctgagctctg 1980  
 20 gaagctgcaa gcaaaagggg tgggactagg gctgagttgt gtctccattt tgataaggaa 2040  
 aggatatgct cagactcttg cttgttcaga ttccaagaca gaaggcttca caaggccaac 2100  
 gcctggaaaa tgggcatctc tccttcccat gttaagcttt aacctctgta atctgcctgt 2160  
 25 atctataggt gggcatctca ctccacaaa ggagcccagc ctctctttgt ccctctatcc 2220  
 atgcaacagt cttctctgtg ctttccca agctgggccc tcttctactc tccatttagg 2280  
 cctgttgata actccattac ccgccatca ctgctgttcc tccagggcca gcactcgggc 2340  
 30 gaggcagggg agctgccttc ggtacataat ttgaaggggc actccctctt gggcacatgc 2400  
 cggccctgag tgctccctt gcctcactct gatcctggcc ccataatgtc ctgagtgaa 2460  
 ggtgatgggg gccggtgctg tggggagagt agaaagaggg gtggcatga ctaaaaatac 2520  
 35 cagtatgtgt attaagtatt ttgagaatga aatgccagg agtgcctact atatgccagc 2580  
 tctaggaatg gagtagacag tggacacaag aaggacttac gccctgagca caggtgcca 2640  
 tggtgacaag actggcaaga cgtgagggca tgaatggttc attcaggcag ctgctgcaga 2700  
 40 tgtggtcacc tggtgccatc tgctgctccc tttccactt ttctatgtcc tccttcacc 2760  
 ccaagtcccg gatcactcgc tgtttctggt ctagctcttg gcatctccat ctgagcctaa 2820  
 agttgcccac tggaccaat agattctgtt tgacctgc 2858

45 <210> 176  
 <211> 501  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

50 <400> 176

Met Arg Ser Ser Leu Ala Pro Gly Val Trp Phe Phe Arg Ala Phe Ser  
 1 5 10 15

55 Arg Asp Ser Trp Phe Arg Gly Leu Ile Leu Leu Leu Thr Phe Leu Ile  
 20 25 30

EP 2 314 309 A2

Tyr Ala Cys Tyr His Met Ser Arg Lys Pro Ile Ser Ile Val Lys Ser  
 35 40 45  
 5  
 Arg Leu His Gln Asn Cys Ser Glu Gln Ile Lys Pro Ile Asn Asp Thr  
 50 55 60  
 His Ser Leu Asn Asp Thr Met Trp Cys Ser Trp Ala Pro Phe Asp Lys  
 65 70 75 80  
 10  
 Asp Asn Tyr Lys Glu Leu Leu Gly Gly Val Asp Asn Ala Phe Leu Ile  
 85 90 95  
 15  
 Ala Tyr Ala Ile Gly Met Phe Ile Ser Gly Val Phe Gly Glu Arg Leu  
 100 105 110  
 Pro Leu Arg Tyr Tyr Leu Ser Ala Gly Met Leu Leu Ser Gly Leu Phe  
 115 120 125  
 20  
 Thr Ser Leu Phe Gly Leu Gly Tyr Phe Trp Asn Ile His Glu Leu Trp  
 130 135 140  
 25  
 Tyr Phe Val Val Ile Gln Val Cys Asn Gly Leu Val Gln Thr Thr Gly  
 145 150 155 160  
 Trp Pro Ser Val Val Thr Cys Val Gly Asn Trp Phe Gly Lys Gly Lys  
 165 170 175  
 30  
 Arg Gly Phe Ile Met Gly Ile Trp Asn Ser His Thr Ser Val Gly Asn  
 180 185 190  
 35  
 Ile Leu Gly Ser Leu Ile Ala Gly Ile Trp Val Asn Gly Gln Trp Gly  
 195 200 205  
 Leu Ser Phe Ile Val Pro Gly Ile Ile Thr Ala Val Met Gly Val Ile  
 210 215 220  
 40  
 Thr Phe Leu Phe Leu Ile Glu His Pro Glu Asp Val Asp Cys Ala Pro  
 225 230 235 240  
 45  
 Pro Gln His His Gly Glu Pro Ala Glu Asn Gln Asp Asn Pro Glu Asp  
 245 250 255  
 Pro Gly Asn Ser Pro Cys Ser Ile Arg Glu Ser Gly Leu Glu Thr Val  
 260 265 270  
 50  
 Ala Lys Cys Ser Lys Gly Pro Cys Glu Glu Pro Ala Ala Ile Ser Phe  
 275 280 285  
 55  
 Phe Gly Ala Leu Arg Ile Pro Gly Val Val Glu Phe Ser Leu Cys Leu  
 290 295 300

EP 2 314 309 A2

Leu Phe Ala Lys Leu Val Ser Tyr Thr Phe Leu Tyr Trp Leu Pro Leu  
 305 310 315 320

5 Tyr Ile Ala Asn Val Ala His Phe Ser Ala Lys Glu Ala Gly Asp Leu  
 325 330 335

Ser Thr Leu Phe Asp Val Gly Gly Ile Ile Gly Gly Ile Val Ala Gly  
 340 345 350

10 Leu Val Ser Asp Tyr Thr Asn Gly Arg Ala Thr Thr Cys Cys Val Met  
 355 360 365

15 Leu Ile Leu Ala Ala Pro Met Met Phe Leu Tyr Asn Tyr Ile Gly Gln  
 370 375 380

Asp Gly Ile Ala Ser Ser Ile Val Met Leu Ile Ile Cys Gly Gly Leu  
 385 390 400

20 Val Asn Gly Pro Tyr Ala Leu Ile Thr Thr Ala Val Ser Ala Asp Leu  
 405 410 415

25 Gly Thr His Lys Ser Leu Lys Gly Asn Ala Lys Ala Leu Ser Thr Val  
 420 425 430

Thr Ala Ile Ile Asp Gly Thr Gly Ser Ile Gly Ala Ala Leu Gly Pro  
 435 440 445

30 Leu Leu Ala Gly Leu Ile Ser Pro Thr Gly Trp Asn Asn Val Phe Tyr  
 450 455 460

35 Met Leu Ile Ser Ala Asp Val Leu Ala Cys Leu Leu Leu Cys Arg Leu  
 465 470 475 480

Val Tyr Lys Glu Ile Leu Ala Trp Lys Val Ser Leu Ser Arg Gly Ser  
 485 490 495

40 Gly Tyr Lys Glu Ile  
 500

45 <210> 177  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

<220>  
 <223> Oligonukleotid

50 <400> 177  
 tctacatcgc caatgtggct c

21

55 <210> 178  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

<220>  
<223> Oligonukleotid

5 <400> 178  
cagatgatca gcatcactat g 21

10 <210> 179  
<211> 4892  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<400> 179  
atagaaacct taaaagggca acacaaagtt ttgaatagaa gaggccaagc agcctcggcc 60  
agaagctgat gtttgtgaat gtactgggcc ttctaaagcg gcgcttcaca caccttttca 120  
15 cttcttgcca caggtaggaa aggatgatat tacaagggtc aaaatggggg taaacagaag 180  
aggctgctcc tgcagaaggc ttcctgcaga agcccttgca cttggagggc tgggaagacc 240  
catgctgtat ctgcatccct gtcatcgtt tcacggcatc cagttgggaa gctctgctta 300  
20 aagctttgtc tggcacggtt tcttagctac atttttccac tccagctgag actgcctcac 360  
tgagttgtca aacttggtc ttcttcagca gtgaggaacc aacaagacag gaggctgggt 420  
caatactcaa cttggcaaac tccaggaaat ggtgcttaaa acgtttggtc tcttgaatgg 480  
25 aattcatggg actgctcca gcctgcacct gggttctcca acttgagaca atttctcccc 540  
gcatcccccc acccttcctt ggctttcact cactagcaag tgggctgctt ctactttctt 600  
tctcacattc atttcttagg tccattctca gagcggttag gattactggt taattagcct 660  
30 cataatcata tctatgatgg caaaatcaag aaacaattta aacatgattc ttaaaagtaa 720  
ggagataaat accagagaca tagaaggtga aagaatttgc ctctaggaag caggaattta 780  
aatttgggga agacaggggt gagcaagggg tataaatcta gtccattttt cttttctttt 840  
35 cttttctttt tttttatatt ttaagataga gtctcactct gtcgcccagg ctggagtgca 900  
gtggcatgat cttggctcac tgcaacctct gcctccttcg ttcaagcgat tctcccacct 960  
cagcctccct agtaactggg attacaagtg actgccacta tgcccagcta attttgtatt 1020  
40 tttagtagag acgaggttcc accatgttgg ccaggctggt ctcgaactcc tgacctcagg 1080  
ggatccgccc agctcagcct cccaaagtgc taggattcca ggcgtgagcc actgcacctg 1140  
gcggaatcta gtccattttc cactttgcta ccacacatct gcagggtttc ttgcttgctt 1200  
45 aaaagctttc attggctccc aatctctgat aatatcaaga gcaagttcct gaacaactca 1260  
ttcaagacct atcaccctc gcatctgtca actctgcccc ttgaatatta cacctcattt 1320  
tactacacca catctagttc cctgaatag caaacagatt tcatacattt gcacctttat 1380  
50 acatgttatt gcttttgctt gggagagtat tctcttgctg ctataataat agctaatgac 1440  
actgtgctaa gtactttctg tgatttataa ctgttaattc ttacatcaac cctatggtaa 1500  
atgttactgt tatctccatt ttataaacia gaaaactaag acttaaagag ttttaagtgat 1560  
55 ttgcagaaat atgtagtatt tgggtgaggct aaatttgaac ccagcaatct gactccagga 1620

EP 2 314 309 A2

ctaacataat attacctatt catccttcta aaatgtttcc cagacactaa atttgaacag 1680  
 gattaaaaga tttaaatgtt tttaaagtctt aaaagggcaa ggagaaaata caagtgaatt 1740  
 5 gcttttaatc tcaaactaag catgaaacaa cggctgaaat taaaaaggaa aagtgcacaga 1800  
 tctgactggt gaacttttaa cttcttttat ccaaaaaaaaa accccataga ataaaattta 1860  
 aaaacaagta aaaattacaa aaaatttgca atatacatga cagataagca taacattaaa 1920  
 10 gagaacttag aaagaaaaaa tagcctacta aaaatgagca aaatgcaaat tcgtcatcat 1980  
 gagagaaaaa tgtaaatggc caaacatttt taagagaagt aaaaacttaa aacgataatg 2040  
 caccatcaaa ttgagaataa aataatactc agagctagta atttgggcca gtgacccttg 2100  
 15 gagtaggatg tatagcaact aaagaaactc atacattact gagaaggggtg taaattggct 2160  
 caacgattct ggagagcaat ttgacagaat gtagtgaaag cgtcaaaaat gttcacacac 2220  
 tttgacttaa aaattacatt cctggaaatt tataatacaa acattttcta taaaaggctca 2280  
 20 gatggcaaat actttgggct ttgaaggcca catatgtctc tgtggctttt cttttgtgtg 2340  
 tgtgtttaaa aaaaaaaaaa actgcccccc ctccccccac ccttgtagg ccattcttgc 2400  
 attactataa agaaatacct gaggctgggtt aatttatatg aaaagagggtt taactggctc 2460  
 25 atggttctgc aggctgtaca ggaagcataa tgccatctgc ttctgggggg gcctcaggaa 2520  
 gcttccaatc atgctggaag gtgatgggga gcagatgtct cacatgggtga gaacgggagc 2580  
 aagaaggagt tgggggggag gagccacata aacaatgaga tccctgtgag ctcagagtga 2640  
 30 gagcacactt atcaccaagg agatggccca agctattcat gagggatccg cccctatgat 2700  
 ccaaacacct cccaccaggc tccacctcca aactggaga ttatatctca acatgaaatt 2760  
 tgaatgggac atccaaactg tatcaccccc aaaatgtaa gtctcatcac agtacatttg 2820  
 gtaatggcca aaagagaaac caaactaaat gtccgagaat aaaaattagt tacaactaga 2880  
 35 tacacggagg caagttttta aaaagtgtta aaattttaaa atgttgacaga atggtatcta 2940  
 ttggataaaa tagtatttat gatttattaa gtggaaaata cagtttaca aataatatgg 3000  
 tgtgatcccg aaaacaacat aatcatgtgt gtataaatgc atagaaaaaa atctggaaag 3060  
 40 atataaacag atatttatag tggcttaggg caggggatgg aattgtagat atttgctttt 3120  
 tgttttatgt atatgtttcc cataatgaaa tgtattgttt atataattaa aaaatatacg 3180  
 aaactttgct tgggggacaa caagcacct ctttggttaa tttgggaaa tcttttatta 3240  
 45 caatctctgt aaggagttgg ttgctctctc ttctgtactc cctgattaca taatgctctt 3300  
 ctgagcactt ttatttaata gcagaatggt tgatatcatt attagttaa ggtttcctct 3360  
 attatcgaac atctgagttc ccagtacact agtctcccct tatctgtggt tttgcttcca 3420  
 50 aggtttcagt tatgatcaac caagatctga aatatataaa tgaaaaattc cagaaataaa 3480  
 acaattcata agttttacat tgtgcacat cctgctgtat cctgtccagg ccatgggtca 3540  
 tccctcttgt tcagtgtgtc cactgtgtag atgctcccct gtctgttagt cactttgtag 3600  
 55 ttggcttgggt tgtcagacct actgtcaagg tattgcagta cttatgtcca agtaacactt 3660

EP 2 314 309 A2

atttaactta ataatggccc ctaaacacaa gagtagtaat gttggcaatt tgggtatgcc 3720  
 aaagaaaagt cataaagtgc ttcttttaag tgaaaacca aaagtttttg aattagtaag 3780  
 5 gaaagaaaaa aatccatatg ctgaggtcgc taagatctat gataagaatg aatcttctac 3840  
 ctgtgaaatt gtgaaggaaa aagaaattca cgttagtttt gctgttgtac ctcaaactgc 3900  
 aaaagttatg gccacagtgt ataactttta ttaaaatata tttgtataac tgttcttatt 3960  
 10 ttacttttct gttttatttt tagagacagg gcttcattct gtcaccagg ctggagtgca 4020  
 aaggtgcaat catagctcac tgcagcctca aactctttgg ctcaagtgat cttcctgcct 4080  
 cagcctccca agtagctggg actgcaggtg tgcataccta cgcccagcta attttttaat 4140  
 15 tttttgtgca gatggagtct gactctgttg cccaggaact cctggcctca agtaatcctc 4200  
 ccgcctcggg tttccaaaga gctgggatta caggcatgag ccactgtgcc tggctattct 4260  
 attttattag cagtaattgt tgtaaatctc ttattgtgcc ttatttatat taataactta 4320  
 20 atcatagata gatatgtata ggaaaaaaca ttgtatataa agggttcagt actatctgca 4380  
 gtttcagata tccatgaggg gtcttgaaac gtatcccca caggtaaggg gggacttgta 4440  
 tttctctgtt ataaatatgc tggttattct ccacttgttg tgttttagtg ccatcttctg 4500  
 25 ctcttctctg ctgactctg tgcctcagaa ggtggaattt ttcataaact attccagctg 4560  
 gggctctatg ccagttgggt ttgaccaatg ggtaacacca tcagtagatt ggaggatgga 4620  
 aaagggaaaa aggttaggat atgtttcacc acctcttttc ctgcttctgg ctgggttctg 4680  
 30 atggtggctt tgtcccttga aggctcctcc tgcaaggcag ccctgctcca ctgtgccagc 4740  
 cttcactggg ctctactaac gtgattccct ccccttattt cttcaggcct agctgtgcta 4800  
 actcctaggt acctccatgt ttcttgtttc ctttcatcca accctaacc taacttctat 4860  
 35 aaatagttcc cgcaataaag tctcttcagc tg 4892

<210> 180  
 <211> 95  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 180

Met Arg Gly Leu Glu Thr Tyr Pro Pro Gln Val Arg Gly Asp Leu Tyr  
 1 5 10 15

Phe Ser Val Ile Asn Met Leu Val Ile Leu His Leu Leu Cys Phe Ser  
 20 25 30

Ala Ile Phe Cys Ser Ser Leu Leu Asp Ser Val Pro Gln Lys Val Glu  
 35 40 45

Phe Phe Ile Asn Tyr Ser Ser Trp Gly Leu Met Pro Val Gly Phe Asp  
 50 55 60

Gln Trp Val Thr Pro Ser Val Asp Trp Arg Met Glu Lys Glu Lys Arg  
 65 70 75 80

EP 2 314 309 A2

Leu Gly Tyr Val Ser Pro Pro Leu Phe Leu Leu Leu Ala Gly Phe  
 85 90 95

5  
 <210> 181  
 <211> 15  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz  
 10  
 <220>  
 <223> Oligonukleotid  
 <400> 181  
 gctcaacgat tctgg 15

15  
 <210> 182  
 <211> 15  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz  
 20  
 <220>  
 <223> Oligonukleotid  
 <400> 182  
 atgtggcctt caaag 15

25  
 <210> 183  
 <211> 501  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 30  
 <400> 183  
 atgaacagaa gcatctatga ccgacagttg ctctgtgtcc ttctagcctc gcaggagttt 60  
 ccagctcatg agggcagagg agatgaagag aggccgatcg acgtgagggt tgtgcaggcg 120  
 gccctctga ggtgtgactc cactcctcct gagggtgctg taggagacat ctgcaaaaaa 180  
 35  
 gaagatgctg gcaatatgcc atcaacctca gaggggagta tttaccctga aatggctcac 240  
 ttcttgagga acaaacttgc tggatctagt gtacggaaac ctgattctgg gttcctttgg 300  
 gaaggagcat tacgggctg gttatttctc atcctaatag ttctcaccca catcatgtgg 360  
 40  
 gtcccattag tacaggtatc tccgaatgct ccactcttcc attacattga gtcaattgct 420  
 catgaccttg ggcctccaat tggggctatt ttcctgctat ccatctcctg gtctatagta 480  
 aaagagccaa tgagcagata a 501

45  
 <210> 184  
 <211> 166  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 50  
 <400> 184  
 Met Asn Arg Ser Ile Tyr Asp Arg Gln Leu Leu Cys Val Leu Leu Ala  
 1 5 10 15

55  
 Ser Gln Glu Phe Pro Ala His Glu Gly Arg Gly Asp Glu Glu Arg Pro  
 20 25 30

EP 2 314 309 A2

5 Ile Asp Val Arg Val Val Gln Ala Ala Pro Leu Arg Cys Asp Ser Thr  
 35 40 45  
 10 Pro Pro Glu Gly Ala Val Gly Asp Ile Cys Lys Lys Glu Asp Ala Gly  
 50 55 60  
 15 Asn Met Pro Ser Thr Ser Glu Gly Ser Ile Tyr Pro Glu Met Ala His  
 65 70 75 80  
 20 Phe Leu Arg Asn Lys Leu Ala Gly Ser Ser Val Arg Lys Pro Asp Ser  
 85 90 95  
 25 Gly Phe Leu Trp Glu Gly Ala Leu Arg Ala Trp Leu Phe Leu Ile Leu  
 100 105 110  
 30 Ile Val Leu Thr His Ile Met Trp Val Pro Leu Val Gln Val Ser Pro  
 115 120 125  
 35 Asn Ala Pro Leu Phe His Tyr Ile Glu Ser Ile Ala His Asp Leu Gly  
 130 135 140  
 40 Pro Pro Ile Gly Ala Ile Phe Leu Leu Ser Ile Ser Trp Ser Ile Val  
 145 150 155 160  
 45 Lys Glu Pro Met Ser Arg  
 165

35 <210> 185  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

<220>  
 <223> oligonukleotid

40 <400> 185  
 ctgagggtgc ttaggagac 20

45 <210> 186  
 <211> 15  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

<220>  
 <223> oligonukleotid

50 <400> 186  
 ggcccgtaat gctcc 15

55 <210> 187  
 <211> 3978  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 187

EP 2 314 309 A2

agactagggg cgagtttggg gcaagtaact gtcagtgagg ttgcagttgg tctgggctgt 60  
 ttggctgtga gcgaaatagc tgccccccac ttctcacttg cacaccacgg gatactcctc 120  
 5 ctgaggctcc ggatgattca gatggactgt gaaaaacaac aagatggatg atcatatgga 180  
 gattgcttct aacataaatc tgcataaaaa tttttctgaa acatggctgg aatattttaag 240  
 gagttttttt tcagtactga ggacctccct gaagtcattc taacattgtc tttgatcagc 300  
 10 tccattggag cttttttgaa ccggcacttg gaagactttc caattcctgt ccctgtgata 360  
 ttatttttac ttggatgcag ttttgaagta ttaagcttta catcttcaca ggtccaaaga 420  
 tacgcaaacg ccatacaatg gatgagtcca gacttatttt ttcgtatatt tacaccagta 480  
 15 gttttcttta ctactgcatt tgacatggat acgtacatgc ttcaaaagtt attttggcag 540  
 atacttttaa tttcaattcc cggctttttg gttaattata tcttagttct ttggcatctg 600  
 gcatctgtaa atcaattact tttgaagcct acccaatggg tattattttc agctatcctt 660  
 20 gtgagttcag atcccatgct aaccgcagct gctataagag accttgggct ttctagaagc 720  
 ctcatcagtt taattaatgg agaaagtctg atgacctctg ttatatcatt aattacattt 780  
 actagtatta tggattttga ccaagacta caaagtaaaa gaaaccatac cttagctgaa 840  
 25 gagatcgtgg gtggaatttg ttcatatatt atagcaagtt tcttgtttgg aattctaagt 900  
 tcaaaaactga ttcaattttg gatgtcaact gtttttggtg atgatgtcaa tcatataagt 960  
 ctcatctttt caattctgta tctcatcttt tatatttttg agtttagttg aatgtcagga 1020  
 30 atatttactc tggccattgt gggacttctt ttaaattcta caagttttaa agcagcaatt 1080  
 gaagaaacac ttcttcttga atttctgacc cttcttttaa taagccctgt tttgtctcga 1140  
 gttggtcatg agttcagttg gcgctggata ttcataatgg tctgtagtga aatgaagggg 1200  
 atgcctaata taaacatggc ctttctgctt gcctactctg atcttttatt tggatctgac 1260  
 35 aaagaaaaat ctcaaatatt atttcatgga gtgttagtat gcctaataac cttgtttgtc 1320  
 aatagattta ttttgccagt ggcaagtact atactaggct ttcgtgatgc cacatcaaca 1380  
 aaatataaat cggtttgttg cacatttcaa cactttcaag agctaacca gtctgcagcc 1440  
 40 tctgccctta aatttgacaa agatcttgct aatgctgatt ggaacatgat tgagaaagca 1500  
 attacacttg aaaaccata catgttgaac gaagaagaaa caacagaaca tcagaagggtg 1560  
 aaatgtccac actgtaacaa ggaaatagat gagatcttta aactgaagc aatggagctg 1620  
 45 gccaacaggc gtctcttgtc agcacaata gcaagctacc agagacaata caggaatgag 1680  
 attctgtccc agagtgtgtt ccaggtgttg gttggtgcag cagaaagttt tgggtgagaag 1740  
 aagggaaaat gtatgagtct tgatacaata aagaattatt ctgaaagcca aaaaacagtt 1800  
 50 acctttgcta gaaaactact acttaattgg gtgtataata ccagaaagga aaaagagggc 1860  
 ccatcaaat acttcttttt tcgtatatgc catacaatag tatttactga ggaatttgaa 1920  
 catgttgat acctgtgat attaatgaat atatttcctt ttataatctc ttggatatcc 1980  
 55 cagttaaatg taatctacca cagcgaatta aaacacacta actactgttt tcttacactt 2040

## EP 2 314 309 A2

tatattctag aggcactact taagatagca gcaatgagga aggacttttt ttcacatgcc 2100  
 tggaacatat tcgagtttagc aattacatta attggcatct tacatgtaat acttattgaa 2160  
 5 atagacacca ttaagtatat ttttaatgag actgaagtaa tagtctttat aaaagttggt 2220  
 caattttttc gtatactacg ctttttcaag ctcatagcac caaagttgct gcaataata 2280  
 gataaaagaa tgagtcatca gaagacctt tggtatggaa tactaaaagg ctatgtccaa 2340  
 10 ggcgaagcag acataatgac cataattgat cagattacaa gttctaaaca gattaacacag 2400  
 atggtattaa agcaagtgat aaggaatatg gaacatgcta taaaagagct aggctactta 2460  
 gagtatgac acccagaaat tgctgtcact gtgaaaacaa aggaagaaat taatgttatg 2520  
 15 ctcaatatgg ctacagaaat tcttaaggct tttggcttaa aaggaattat tagtaaaact 2580  
 gaagggtgctg gaattaataa gttaatcatg gccaaaaaga aagaggtgct tgattctcaa 2640  
 tctattatca ggcctcttac tgttgaagaa gttctatata atattccgtg gctagataaa 2700  
 20 aacaaagatt atataaactt cattcaggaa aaagccaaag ttgtaacatt tgattgtgga 2760  
 aatgatataat ttgaagaagg tgatgagccc aaaggaatct atatcattat ttcaggcatg 2820  
 gtaaagcttg aaaaatcaaa gccagggttta gggattgatc aaatggtgga gtcaaaggag 2880  
 25 aaagattttc cgataattga cacagactat atgctcagtg gagaaataat aggagagata 2940  
 aactgcttaa ctaatgaacc tatgaaatat tctgccacct gcaaaactgt agtggagaca 3000  
 tgttttattc ccaaaactca cttgtatgat gcttttgagc aatgctctcc tctcattaaa 3060  
 30 caaaaaatgt ggctaaaact tggactcgct attacagcca gaaaaatcag agaacactta 3120  
 tcttatgagg attggaacta caatatgcaa ctaaagctct ctaatattta tgtagtagat 3180  
 ataccaatga gtacaaaac tgatatttat gatgaaaatc taatctatgt taccctcata 3240  
 catggagctg tagaagattg tctgttacga aaaacttata gagcaccttt cttaattcct 3300  
 35 ataacatgcc atcagataca aagtattgaa gatttcacaa aagtagtgat tattcaaact 3360  
 ccgattaaca tgaaaacatt cagaaggaat attagaaagt ttgttcctaa acataaaagt 3420  
 tatcttacac caggattaat aggttcagtt ggaacattgg aagaaggcat tcaagaagaa 3480  
 40 agaaatgta aggaggatgg agcacacagt gccgccactg ccaggagtcc ccagccttgc 3540  
 tccctgctgg ggacaaagtt caactgtaag gagtccccta gaataaacct aaggaaagtc 3600  
 aggaaagagt aagactgtta agaagaccga agcatgtatt aatgctgtgg ctatgagagg 3660  
 45 cctcctgctg cagaaacaca cttccctaca tcaagaagga gtaacttcag gttggatcct 3720  
 gtgtggatga tcttgggtgct aagcagaaaa gaaatttgga cttgaaacc agcagttcaa 3780  
 catatatact ttttgcaaaa tttccttgat ttaaaatatt tgttatttta aatatacaaa 3840  
 50 acattttaga aaatcttaga gtaaatttta gtcttaaagc cagaaaataa gtttatagcc 3900  
 atctagatat tttgcatatt gctcttacag caataatggt ttggttcact ttatgaaaaa 3960  
 taaaatgtat taaaatat 3978  
 55 <210> 188

EP 2 314 309 A2

<211> 1129  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5 <400> 188

Met Ala Gly Ile Phe Lys Glu Phe Phe Phe Ser Thr Glu Asp Leu Pro  
 1 5 10

10 Glu Val Ile Leu Thr Leu Ser Leu Ile Ser Ser Ile Gly Ala Phe Leu  
 20 25 30

Asn Arg His Leu Glu Asp Phe Pro Ile Pro Val Pro Val Ile Leu Phe  
 35 40 45

15 Leu Leu Gly Cys Ser Phe Glu Val Leu Ser Phe Thr Ser Ser Gln Val  
 50 55 60

20 Gln Arg Tyr Ala Asn Ala Ile Gln Trp Met Ser Pro Asp Leu Phe Phe  
 65 70 75 80

Arg Ile Phe Thr Pro Val Val Phe Phe Thr Thr Ala Phe Asp Met Asp  
 85 90 95

25 Thr Tyr Met Leu Gln Lys Leu Phe Trp Gln Ile Leu Leu Ile Ser Ile  
 100 105 110

30 Pro Gly Phe Leu Val Asn Tyr Ile Leu Val Leu Trp His Leu Ala Ser  
 115 120 125

Val Asn Gln Leu Leu Leu Lys Pro Thr Gln Trp Leu Leu Phe Ser Ala  
 130 135 140

35 Ile Leu Val Ser Ser Asp Pro Met Leu Thr Ala Ala Ala Ile Arg Asp  
 145 150 155 160

Leu Gly Leu Ser Arg Ser Leu Ile Ser Leu Ile Asn Gly Glu Ser Leu  
 165 170 175

40 Met Thr Ser Val Ile Ser Leu Ile Thr Phe Thr Ser Ile Met Asp Phe  
 180 185 190

45 Asp Gln Arg Leu Gln Ser Lys Arg Asn His Thr Leu Ala Glu Glu Ile  
 195 200 205

Val Gly Gly Ile Cys Ser Tyr Ile Ile Ala Ser Phe Leu Phe Gly Ile  
 210 215 220

50 Leu Ser Ser Lys Leu Ile Gln Phe Trp Met Ser Thr Val Phe Gly Asp  
 225 230 235 240

55 Asp Val Asn His Ile Ser Leu Ile Phe Ser Ile Leu Tyr Leu Ile Phe  
 245 250 255

EP 2 314 309 A2

Tyr Ile Cys Glu Leu Val Gly Met Ser Gly Ile Phe Thr Leu Ala Ile  
 260 265 270  
 5 Val Gly Leu Leu Leu Asn Ser Thr Ser Phe Lys Ala Ala Ile Glu Glu  
 275 280 285  
 10 Thr Leu Leu Leu Glu Phe Leu Thr Leu Leu Leu Ile Ser Pro Val Leu  
 290 295 300  
 Ser Arg Val Gly His Glu Phe Ser Trp Arg Trp Ile Phe Ile Met Val  
 305 310 315 320  
 15 Cys Ser Glu Met Lys Gly Met Pro Asn Ile Asn Met Ala Leu Leu Leu  
 325 330 335  
 Ala Tyr Ser Asp Leu Tyr Phe Gly Ser Asp Lys Glu Lys Ser Gln Ile  
 340 345 350  
 20 Leu Phe His Gly Val Leu Val Cys Leu Ile Thr Leu Val Val Asn Arg  
 355 360 365  
 25 Phe Ile Leu Pro Val Ala Val Thr Ile Leu Gly Leu Arg Asp Ala Thr  
 370 375 380  
 Ser Thr Lys Tyr Lys Ser Val Cys Cys Thr Phe Gln His Phe Gln Glu  
 385 390 395 400  
 30 Leu Thr Lys Ser Ala Ala Ser Ala Leu Lys Phe Asp Lys Asp Leu Ala  
 405 410 415  
 35 Asn Ala Asp Trp Asn Met Ile Glu Lys Ala Ile Thr Leu Glu Asn Pro  
 420 425 430  
 Tyr Met Leu Asn Glu Glu Glu Thr Thr Glu His Gln Lys Val Lys Cys  
 435 440 445  
 40 Pro His Cys Asn Lys Glu Ile Asp Glu Ile Phe Asn Thr Glu Ala Met  
 450 455 460  
 45 Glu Leu Ala Asn Arg Arg Leu Leu Ser Ala Gln Ile Ala Ser Tyr Gln  
 465 470 475 480  
 Arg Gln Tyr Arg Asn Glu Ile Leu Ser Gln Ser Ala Val Gln Val Leu  
 485 490 495  
 50 Val Gly Ala Ala Glu Ser Phe Gly Glu Lys Lys Gly Lys Cys Met Ser  
 500 505 510  
 55 Leu Asp Thr Ile Lys Asn Tyr Ser Glu Ser Gln Lys Thr Val Thr Phe  
 515 520 525

EP 2 314 309 A2

Ala Arg Lys Leu Leu Leu Asn Trp Val Tyr Asn Thr Arg Lys Glu Lys  
530 535 540

5  
Glu Gly Pro Ser Lys Tyr Phe Phe Phe Arg Ile Cys His Thr Ile Val  
545 550 555 560

10  
Phe Thr Glu Glu Phe Glu His Val Gly Tyr Leu Val Ile Leu Met Asn  
565 570 575

15  
Ile Phe Pro Phe Ile Ile Ser Trp Ile Ser Gln Leu Asn Val Ile Tyr  
580 585 590

20  
His Ser Glu Leu Lys His Thr Asn Tyr Cys Phe Leu Thr Leu Tyr Ile  
595 600 605

25  
Leu Glu Ala Leu Leu Lys Ile Ala Ala Met Arg Lys Asp Phe Phe Ser  
610 615 620

30  
His Ala Trp Asn Ile Phe Glu Leu Ala Ile Thr Leu Ile Gly Ile Leu  
625 630 635 640

35  
His Val Ile Leu Ile Glu Ile Asp Thr Ile Lys Tyr Ile Phe Asn Glu  
645 650 655

40  
Thr Glu Val Ile Val Phe Ile Lys Val Val Gln Phe Phe Arg Ile Leu  
660 665 670

45  
Arg Ile Phe Lys Leu Ile Ala Pro Lys Leu Leu Gln Ile Ile Asp Lys  
675 680 685

50  
Arg Met Ser His Gln Lys Thr Phe Trp Tyr Gly Ile Leu Lys Gly Tyr  
690 695 700

55  
Val Gln Gly Glu Ala Asp Ile Met Thr Ile Ile Asp Gln Ile Thr Ser  
705 710 715 720

50  
Ser Lys Gln Ile Lys Gln Met Leu Leu Lys Gln Val Ile Arg Asn Met  
725 730 735

45  
Glu His Ala Ile Lys Glu Leu Gly Tyr Leu Glu Tyr Asp His Pro Glu  
740 745 750

50  
Ile Ala Val Thr Val Lys Thr Lys Glu Glu Ile Asn Val Met Leu Asn  
755 760 765

55  
Met Ala Thr Glu Ile Leu Lys Ala Phe Gly Leu Lys Gly Ile Ile Ser  
770 775 780

55  
Lys Thr Glu Gly Ala Gly Ile Asn Lys Leu Ile Met Ala Lys Lys Lys  
785 790 795 800

EP 2 314 309 A2

5  
 Glu Val Leu Asp Ser Gln Ser Ile Ile Arg Pro Leu Thr Val Glu Glu  
 805 810 815  
 Val Leu Tyr His Ile Pro Trp Leu Asp Lys Asn Lys Asp Tyr Ile Asn  
 820 825 830  
 10  
 Phe Ile Gln Glu Lys Ala Lys Val Val Thr Phe Asp Cys Gly Asn Asp  
 835 840 845  
 Ile Phe Glu Glu Gly Asp Glu Pro Lys Gly Ile Tyr Ile Ile Ile Ser  
 850 855 860  
 15  
 Gly Met Val Lys Leu Glu Lys Ser Lys Pro Gly Leu Gly Ile Asp Gln  
 865 870 875 880  
 20  
 Met Val Glu Ser Lys Glu Lys Asp Phe Pro Ile Ile Asp Thr Asp Tyr  
 885 890 895  
 Met Leu Ser Gly Glu Ile Ile Gly Glu Ile Asn Cys Leu Thr Asn Glu  
 900 905 910  
 25  
 Pro Met Lys Tyr Ser Ala Thr Cys Lys Thr Val Val Glu Thr Cys Phe  
 915 920 925  
 30  
 Ile Pro Lys Thr His Leu Tyr Asp Ala Phe Glu Gln Cys Ser Pro Leu  
 930 935 940  
 Ile Lys Gln Lys Met Trp Leu Lys Leu Gly Leu Ala Ile Thr Ala Arg  
 945 950 955 960  
 35  
 Lys Ile Arg Glu His Leu Ser Tyr Glu Asp Trp Asn Tyr Asn Met Gln  
 965 970 975  
 40  
 Leu Lys Leu Ser Asn Ile Tyr Val Val Asp Ile Pro Met Ser Thr Lys  
 980 985 990  
 Thr Asp Ile Tyr Asp Glu Asn Leu Ile Tyr Val Ile Leu Ile His Gly  
 995 1000 1005  
 45  
 Ala Val Glu Asp Cys Leu Leu Arg Lys Thr Tyr Arg Ala Pro Phe  
 1010 1015 1020  
 50  
 Leu Ile Pro Ile Thr Cys His Gln Ile Gln Ser Ile Glu Asp Phe  
 1025 1030 1035  
 Thr Lys Val Val Ile Ile Gln Thr Pro Ile Asn Met Lys Thr Phe  
 1040 1045 1050  
 55  
 Arg Arg Asn Ile Arg Lys Phe Val Pro Lys His Lys Ser Tyr Leu  
 1055 1060 1065

EP 2 314 309 A2

Thr Pro Gly Leu Ile Gly Ser Val Gly Thr Leu Glu Glu Gly Ile  
 1070 1075 1080  
 5  
 Gln Glu Glu Arg Asn Val Lys Glu Asp Gly Ala His Ser Ala Ala  
 1085 1090 1095  
 Thr Ala Arg Ser Pro Gln Pro Cys Ser Leu Leu Gly Thr Lys Phe  
 1100 1105 1110  
 10  
 Asn Cys Lys Glu Ser Pro Arg Ile Asn Leu Arg Lys Val Arg Lys  
 1115 1120 1125  
 15  
 Glu  
 <210> 189  
 <211> 17  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz  
 20  
 <220>  
 <223> Oligonukleotid  
 <400> 189  
 tttgaaccgg cacttgg 17  
 25  
 <210> 190  
 <211> 23  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz  
 30  
 <220>  
 <223> Oligonukleotid  
 <400> 190  
 tcaaatgcag tagtaaagaa aac 23  
 35  
 <210> 191  
 <211> 2898  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 40  
 <400> 191  
 atgtgggtgc ggtgtgact cctggttgca cgcgactgtg gctgtgctga gcgctgtgtc 60  
 ccgtctgtgg tgcgtgaccg cgtgtgtgtt gtgggggcgg ggaaaattca tacaaaagaa 120  
 45  
 aaaaatatag cacatctctt ggaaatgaaa tacttcaagt ttaatctctc tcttgctaata 180  
 gcagaattta tcagccaaga cagctggctg gcctgggtgg ggtttgtaa agttgtcaag 240  
 tataaggcct actgtaagag ataccaagt acttttagaa gacagtgtga gggtaaaact 300  
 50  
 gattactatg cttggaaaca cttagtggta caggataaaa ataagtctaa cacacacaaa 360  
 tacagaatga ttatttgtgt gataaataca gataccattt gtgagatggc ttatgcccat 420  
 atagaatggg acatgatagt ctgtgcagct tatgcacacg aacttccaaa atacgggtgta 480  
 55

EP 2 314 309 A2

aaggttggcc tgacaaatga tgctgcagca tgttgactg gcctgctgct ggcatgcagg 540  
cttctcagta ggtttgcat ggacaagatc tataaaggcc aagtggaggt aaccagagat 600  
5 gaatacaacg tgggaagcac tgatggtcag ccaggtgcct ttacctgctg tttggatgca 660  
ggccttgcca gaaccaccac tgacaataaa gtttttgggg ctctgagagt gctgtggatg 720  
gaggtttctc tatccctcac agtgcctaac gattccctga gtaaagggaa gcctggcccc 780  
10 aggaaggagc agctgcctgc aagagggagc ctgagccgtg gagtccctggg agcctttgag 840  
gtgggcagcc agggcgtgga ggcagcagca agcccaaacg gtcaatacgg gccagctgg 900  
ggcctggcgg cggagggcac ggagggagct aggccacagg caccaaagcg ggatttgtcc 960  
15 tatagcagga ctgactctca cagagactgt tctcctgtct gtcacaacat gtccctgagg 1020  
ggtcaccttg tccccaaagaa gccctcaaag gagaagcagg gacagcagaa actggacagc 1080  
aagttttatg agagctgggc cacagccttg ctcacagcta tattccccggg gcttggcatc 1140  
20 ttggtgcttg ttgaatcttt gctgatgaat gaccaatgc gtgaatgcat cctcagcacc 1200  
tctggcttct cagggcctcg cgccaggctc ctgggggtcc tggccctggg cgggcttcc 1260  
ctccatcttg gtgcacctgt tattgtaatg gcgtggattg tccttgcttt gctattcaca 1320  
cggagcagga ccagggctga tcctgcagac gtgctgcccc ctggtgcatt tgagaagact 1380  
25 cgcatgcatg cactgcccc gcctcttggg ttgacttag atgacggtga agtgatcacc 1440  
acaagattgc tctctgatgc ttctgtgcaa aaagtctgtg tccggatata tgaatcctcc 1500  
tcctgcctcc acaatgggct gctatccggg aacggctgtg aggtccatta ccgcagggcg 1560  
30 aggtcttcc aggacgctca gatgcctgct cagagcccag cttatcgggg ggatctgcga 1620  
gctcctgtca acgccctgag aattcagaac cggagtcagc tcagcccagg tggaaagatc 1680  
aagtggcggc agcacaggca gctggaagg acccacagaa agaaatcgag cactatgttc 1740  
35 agaaagatcc actccatctt taactccagc ccacagagaa agacggcggc cgagagcccc 1800  
ttctacgaag gagccagccc cgagtggaag ctgattcgaa gcagttccat gtatgtggtc 1860  
ggggaccacg gggagaaatt cagcaggtcc ttaaagaagt acaaaagcac cagtagcatg 1920  
40 gacaccagcc tgtactacct gcggcaggag gaggaccggg cgtggatgta ttcgcgacc 1980  
caggactgcc tgcagtacct gcaggagctg ctggccttgc gcaaaaaata tctcagcagc 2040  
ttcagtgatc tgaagcccca ccgcaccag gggatttcc caacctctc caaatcctcc 2100  
45 aagggagggg aaaagactcc tgtccggtct actcccaaag aaataaagaa agcaacccca 2160  
aagaaatact cgcagttcag tgctgatgtg gccgaggcca ttgccttctt tgactccatc 2220  
attgcagagc tggatacaga gagacgacc cgggctgctg aggccagcct gccaaatgaa 2280  
gatgtggact ttgacgtggc caccagctcc agggagcaca gcttgcatc taactggatc 2340  
50 ctgcgggcac cgcgcagaca ctccgaggat atcgctgccc aactgtgca tactgtagac 2400  
ggcagtttc gaaggagcac cgagcacagg accgtgggca ctcagaggag actcgagagg 2460  
caccattt atttgccaa ggctgtggaa gggccttca acacctgaa atttaagccc 2520  
55

EP 2 314 309 A2

aaagcctgca aaaaagacct ggggagctcc agacagatcc ttttcaactt ctcaggagaa 2580  
gatatggagt gggatgcaga gctctttgcg ttggagcccc agttgtctcc tggggaggac 2640  
5 tactatgaga cagagaaccc caaaggacag tggctgcttc gagaaagact ttgggagcgg 2700  
acgactgggt ccctgagaag ctgtccgctt tcagcgcagc atgaggtatt tggtagagtt 2760  
gaaaatgcca attgtaacac agtcaacca ctcagcacac tgcttgctgg tgccgtgcca 2820  
10 gtgccaaaca gacctgtggc ttcccagggg acaggtctca ggacactctc agagcttgag 2880  
tttctctgcg tgggctga 2898

<210> 192  
<211> 965  
15 <212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 192

Met Trp Val Arg Cys Ala Leu Leu Val Ala Arg Asp Cys Gly Cys Ala  
1 5 10 15

Glu Arg Val Cys Pro Ser Val Val Arg Asp Arg Val Cys Val Val Gly  
20 25 30

Ala Gly Lys Ile His Thr Lys Glu Lys Asn Ile Ala His Leu Leu Glu  
25 35 40 45

Met Lys Tyr Phe Lys Phe Asn Ile Ser Leu Ala Asn Ala Glu Phe Ile  
30 50 55 60

Ser Gln Asp Ser Trp Leu Ala Trp Val Gly Phe Val Lys Val Val Lys  
35 65 70 75 80

Tyr Lys Ala Tyr Cys Lys Arg Tyr Gln Val Thr Phe Arg Arg Gln Cys  
40 85 90 95

Glu Gly Lys Thr Asp Tyr Tyr Ala Trp Lys His Leu Val Val Gln Asp  
45 100 105 110

Lys Asn Lys Ser Asn Thr His Lys Tyr Arg Met Ile Ile Cys Val Ile  
50 115 120 125

Asn Thr Asp Thr Ile Cys Glu Met Ala Tyr Ala His Ile Glu Trp Asp  
55 130 135 140

Met Ile Val Cys Ala Ala Tyr Ala His Glu Leu Pro Lys Tyr Gly Val  
60 145 150 155 160

Lys Val Gly Leu Thr Asn Asp Ala Ala Ala Cys Cys Thr Gly Leu Leu  
65 165 170 175

Leu Ala Cys Arg Leu Leu Ser Arg Phe Gly Met Asp Lys Ile Tyr Lys  
70 180 185 190

EP 2 314 309 A2

Gly Gln Val Glu Val Thr Arg Asp Glu Tyr Asn Val Gly Ser Thr Asp  
 195 200 205  
 5  
 Gly Gln Pro Gly Ala Phe Thr Cys Cys Leu Asp Ala Gly Leu Ala Arg  
 210 215 220  
 Thr Thr Thr Asp Asn Lys Val Phe Gly Ala Leu Arg Val Leu Trp Met  
 225 230 235 240  
 10  
 Glu Val Ser Leu Ser Leu Thr Val Pro Asn Asp Ser Leu Ser Lys Gly  
 245 250 255  
 15  
 Lys Pro Gly Pro Arg Lys Glu Gln Leu Pro Ala Arg Gly Ser Leu Ser  
 260 265 270  
 Arg Gly Val Leu Gly Ala Phe Glu Val Gly Ser Gln Gly Val Glu Ala  
 275 280 285  
 20  
 Ala Ala Ser Pro Asn Gly Gln Tyr Gly Pro Ser Trp Gly Leu Ala Ala  
 290 295 300  
 25  
 Glu Gly Thr Glu Gly Ala Arg Pro Gln Ala Pro Lys Arg Asp Leu Ser  
 305 310 315 320  
 Tyr Ser Arg Thr Asp Ser His Arg Asp Cys Ser Pro Val Cys His Asn  
 325 330 335  
 30  
 Met Ser Leu Arg Gly His Leu Val Pro Lys Lys Pro Ser Lys Glu Lys  
 340 345 350  
 35  
 Gln Gly Gln Gln Lys Leu Asp Ser Lys Phe Tyr Glu Ser Trp Ala Thr  
 355 360 365  
 Ala Leu Leu Thr Ala Ile Phe Pro Val Leu Gly Ile Leu Val Leu Val  
 370 375 380  
 40  
 Glu Ser Leu Leu Met Asn Asp Pro Met Arg Glu Cys Ile Leu Ser Thr  
 385 390 395 400  
 45  
 Ser Gly Phe Ser Gly Pro Arg Ala Arg Leu Leu Gly Val Leu Ala Leu  
 405 410 415  
 Gly Gly Leu Pro Leu His Leu Gly Ala Pro Val Ile Val Met Ala Trp  
 420 425 430  
 50  
 Ile Val Leu Ala Leu Leu Phe Thr Arg Ser Arg Thr Arg Ala Asp Pro  
 435 440 445  
 55  
 Ala Asp Val Leu Pro Pro Gly Ala Phe Glu Lys Thr Arg Met His Ala  
 450 455 460

EP 2 314 309 A2

Leu 465 Pro Pro Pro Leu Gly 470 Leu Thr Leu Asp 475 Asp Gly Glu Val Ile Thr 480  
 5 Thr Arg Leu Leu Thr 485 Asp Ala Ser Val Gln 490 Lys Val Val Val Arg Ile 495  
 Ser Glu Ser Ser 500 Ser Cys Leu His Asn 505 Gly Leu Leu Ser Gly 510 Asn Gly  
 10 Cys Glu Val 515 His Tyr Arg Arg Ala 520 Arg Leu Phe Gln Asp 525 Ala Gln Met  
 Pro Ala Gln Ser Pro Ala Tyr 535 Arg Gly Asp Leu Arg 540 Ala Pro Val Asn  
 15 Ala 545 Leu Arg Ile Gln Asn 550 Arg Ser Gln Leu Ser 555 Pro Gly Gly Lys Ile 560  
 20 Lys Trp Arg Gln His 565 Arg Gln Leu Glu Gly 570 Thr His Arg Lys Lys 575 Ser  
 Ser Thr Met Phe 580 Arg Lys Ile His Ser 585 Ile Phe Asn Ser Ser 590 Pro Gln  
 Arg Lys Thr 595 Ala Ala Glu Ser Pro Phe Tyr Glu Gly Ala 605 Ser Pro Ala  
 30 Val Lys 610 Leu Ile Arg Ser Ser 615 Ser Met Tyr Val Val 620 Gly Asp His Gly  
 Glu 625 Lys Phe Ser Glu Ser 630 Leu Lys Lys Tyr Lys 635 Ser Thr Ser Ser Met 640  
 35 Asp Thr Ser Leu Tyr 645 Tyr Leu Arg Gln Glu 650 Glu Asp Arg Ala Trp Met 655  
 40 Tyr Ser Arg Thr 660 Gln Asp Cys Leu Gln Tyr Leu Gln Glu Leu Leu Ala 670  
 Leu Arg Lys 675 Lys Tyr Leu Ser Ser 680 Phe Ser Asp Leu Lys 685 Pro His Arg  
 45 Thr Gln Gly Ile Ser Ser Thr 695 Ser Ser Lys Ser Ser 700 Lys Gly Gly Lys  
 50 Lys 705 Thr Pro Val Arg Ser 710 Thr Pro Lys Glu Ile 715 Lys Lys Ala Thr Pro 720  
 55 Lys Lys Tyr Ser Gln 725 Phe Ser Ala Asp Val 730 Ala Glu Ala Ile Ala 735 Phe

EP 2 314 309 A2

5 Phe Asp Ser Ile Ile Ala Glu Leu Asp Thr Glu Arg Arg Pro Arg Ala  
 740 745 750  
 Ala Glu Ala Ser Leu Pro Asn Glu Asp Val Asp Phe Asp Val Ala Thr  
 755 760 765  
 10 Ser Ser Arg Glu His Ser Leu His Ser Asn Trp Ile Leu Arg Ala Pro  
 770 775 780  
 Arg Arg His Ser Glu Asp Ile Ala Ala His Thr Val His Thr Val Asp  
 785 790 795 800  
 15 Gly Gln Phe Arg Arg Ser Thr Glu His Arg Thr Val Gly Thr Gln Arg  
 805 810 815  
 Arg Leu Glu Arg His Pro Ile Tyr Leu Pro Lys Ala Val Glu Gly Ala  
 820 825 830  
 Phe Asn Thr Trp Lys Phe Lys Pro Lys Ala Cys Lys Lys Asp Leu Gly  
 835 840 845  
 25 Ser Ser Arg Gln Ile Leu Phe Asn Phe Ser Gly Glu Asp Met Glu Trp  
 850 855 860  
 Asp Ala Glu Leu Phe Ala Leu Glu Pro Gln Leu Ser Pro Gly Glu Asp  
 865 870 875 880  
 30 Tyr Tyr Glu Thr Glu Asn Pro Lys Gly Gln Trp Leu Leu Arg Glu Arg  
 885 890 895  
 35 Leu Trp Glu Arg Thr Thr Gly Ser Leu Arg Ser Cys Pro Leu Ser Ala  
 900 905 910  
 Gln His Glu Val Phe Gly Arg Val Glu Asn Ala Asn Cys Asn Thr Val  
 915 920 925  
 40 Asn Pro Leu Ser Thr Leu Pro Ala Gly Ala Val Pro Val Pro Asn Arg  
 930 935 940  
 45 Pro Val Ala Ser Gln Gly Thr Gly Leu Arg Thr Leu Ser Glu Leu Glu  
 945 950 955 960  
 50 Phe Leu Cys Val Gly  
 965  
 <210> 193  
 <211> 22  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz  
 55 <220>

<223> Oligonukleotid  
 <400> 193  
 5 cgagaggcac cccatttatt tg 22

<210> 194  
 <211> 26  
 <212> DNA  
 10 <213> künstliche Sequenz

<220>  
 <223> Oligonukleotid  
 <400> 194  
 15 ttctctgtct catagtagtc ctcccc 26

<210> 195  
 <211> 1363  
 <212> DNA  
 20 <213> Homo sapiens

<400> 195  
 aacaggcccc atgctgctct ggacggctgt gctgctcttt ggtaagtcaa cgagcatggg 60  
 catcccctct tggagcacta aggaccttcc ctgtgttggg aaaactgtct ggctgtacct 120  
 25 ccaagcctgg ccaaaccctg tgtttgaagg agatgccctg actctgcgat gtcagggatg 180  
 gaagaataca cactgtctc aggtgaagtt ctacagagat ggaaaattcc ttcatttctc 240  
 taaggaaaac cagactctgt ccatgggagc agcaacagtg cagagccgtg gccagtacag 300  
 30 ctgctctggg caggtgatgt atattccaca gacattcaca caaacttcag agactgccat 360  
 ggttcaagtc caagagctgt ttccacctcc tgtgctgagt gccatcccct ctctgagcc 420  
 ccgagagggg agcctgggta ccctgagatg tcagacaaag ctgcaccccc tgaggtcagc 480  
 35 cttgaggctc cttttctcct tccacaagga cggccacacc ttgcaggaca ggggccctca 540  
 cccagaactc tgcattcccgg gagccaagga gggagactct gggctttact ggtgtgaggt 600  
 ggcccctgag ggtggccagg tccagaagca gagccccag ctggagggtca gagtgcaggc 660  
 40 tcctgtatcc cgtcctgtgc tactctgca ccacgggcct gctgaccctg ctgtggggga 720  
 catggtgcag ctctctgtg aggcacagag gggctcccct ccgatcctgt attccttcta 780  
 ccttgatgag aagattgtgg ggaaccactc agctcccctgt ggtggaacca cctccctcct 840  
 45 ctcccagtg aagtcagaac aggatgctgg gaactactcc tgcgaggctg agaacagtgt 900  
 ctccagagag aggagtgagc ccaagaagct gtctctgaag ggttctcaag tcttgttcac 960  
 tcccgccagc aactggctgg ttccttggtc tcctgcgagc ctgcttggcc tgatggttat 1020  
 50 tgctgctgca ctctggttt atgtgagatc ctggagaaaa gctgggcccc ttccatccca 1080  
 gataccacc acagctccag gtggagagca gtgcccacta tatgccaacg tgcacacca 1140  
 gaaagggaaa gatgaagggt ttgtctactc tgtggtgcat agaacctcaa agaggagtga 1200  
 agccaggtct gctgagttca ccgtggggag aaagcacaaa gcttcacca aattccacc 1260  
 55 caccctggat ctccacacca agcggctcag ggttaatggt cgagttcagg aagcttatgt 1320

ggccttggtc aacacctgct ccctcacccc cagcctgaag tga

1363

5 <210> 196  
 <211> 450  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 196

10 Met Leu Leu Trp Thr Ala Val Leu Leu Phe Gly Lys Ser Thr Ser Met  
 1 5 10 15

15 Gly Ile Pro Ser Trp Ser Thr Lys Asp Leu Pro Cys Val Gly Lys Thr  
 20 25 30

20 Val Trp Leu Tyr Leu Gln Ala Trp Pro Asn Pro Val Phe Glu Gly Asp  
 35 40 45

25 Ala Leu Thr Leu Arg Cys Gln Gly Trp Lys Asn Thr Pro Leu Ser Gln  
 50 55 60

30 Val Lys Phe Tyr Arg Asp Gly Lys Phe Leu His Phe Ser Lys Glu Asn  
 65 70 75 80

35 Gln Thr Leu Ser Met Gly Ala Ala Thr Val Gln Ser Arg Gly Gln Tyr  
 85 90 95

40 Ser Cys Ser Gly Gln Val Met Tyr Ile Pro Gln Thr Phe Thr Gln Thr  
 100 105 110

45 Ser Glu Thr Ala Met Val Gln Val Gln Glu Leu Phe Pro Pro Pro Val  
 115 120 125

50 Leu Ser Ala Ile Pro Ser Pro Glu Pro Arg Glu Gly Ser Leu Val Thr  
 130 135 140

55 Leu Arg Cys Gln Thr Lys Leu His Pro Leu Arg Ser Ala Leu Arg Leu  
 145 150 155 160

60 Leu Phe Ser Phe His Lys Asp Gly His Thr Leu Gln Asp Arg Gly Pro  
 165 170 175

65 His Pro Glu Leu Cys Ile Pro Gly Ala Lys Glu Gly Asp Ser Gly Leu  
 180 185 190

70 Tyr Trp Cys Glu Val Ala Pro Glu Gly Gly Gln Val Gln Lys Gln Ser  
 195 200 205

75 Pro Gln Leu Glu Val Arg Val Gln Ala Pro Val Ser Arg Pro Val Leu  
 210 215 220

80 Thr Leu His His Gly Pro Ala Asp Pro Ala Val Gly Asp Met Val Gln  
 225 230 235 240

Leu Leu Cys Glu Ala Gln Arg Gly Ser Pro Pro Ile Leu Tyr Ser Phe  
 245 250 255  
 5 Tyr Leu Asp Glu Lys Ile Val Gly Asn His Ser Ala Pro Cys Gly Gly  
 260 265 270  
 Thr Thr Ser Leu Leu Phe Pro Val Lys Ser Glu Gln Asp Ala Gly Asn  
 275 280 285  
 10 Tyr Ser Cys Glu Ala Glu Asn Ser Val Ser Arg Glu Arg Ser Glu Pro  
 290 295 300  
 15 Lys Lys Leu Ser Leu Lys Gly Ser Gln Val Leu Phe Thr Pro Ala Ser  
 305 310 315  
 Asn Trp Leu Val Pro Trp Leu Pro Ala Ser Leu Leu Gly Leu Met Val  
 325 330 335  
 20 Ile Ala Ala Ala Leu Leu Val Tyr Val Arg Ser Trp Arg Lys Ala Gly  
 340 345 350  
 25 Pro Leu Pro Ser Gln Ile Pro Pro Thr Ala Pro Gly Gly Glu Gln Cys  
 355  
 Pro Leu Tyr Ala Asn Val His His Gln Lys Gly Lys Asp Glu Gly Val  
 370 375 380  
 30 Val Tyr Ser Val Val His Arg Thr Ser Lys Arg Ser Glu Ala Arg Ser  
 385 390 395 400  
 35 Ala Glu Phe Thr Val Gly Arg Lys His Lys Ala Ser Pro Lys Phe His  
 405 410 415  
 Pro Thr Leu Asp Leu His Thr Lys Arg Leu Arg Val Asn Gly Arg Val  
 420 425 430  
 40 Gln Glu Ala Tyr Val Ala Leu Val Asn Thr Cys Ser Leu Thr Pro Ser  
 435 440 445  
 45 Leu Lys  
 450  
 <210> 197  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 50 <213> künstliche Sequenz  
 <220>  
 <223> oligonukleotid  
 <400> 197  
 55 gtcagggatg gaagaatac

<210> 198  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz  
 5  
 <220>  
 <223> Oligonukleotid  
 <400> 198  
 acaggagggtg gaaacagc 18  
 10  
 <210> 199  
 <211> 534  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 15  
 <400> 199  
 acaattgtgt cttcttccag atgtcatcgc tataaggagt ggggctttca tcacctcctt 60  
 gacgtaggat gtgtacatgg ctctccaggt cagagttgct ccaagcaagg ttgttttgca 120  
 20  
 gaagtttctt ctatgtgtca ttcttttcta cactgtgtac tatgtgtccc tgagcatggg 180  
 ctgctgatg tttgagggtgc atgagttgaa tgccttggtt ccatttgatt tcaaaacaaa 240  
 tccctcatgg ctcaacataa actataaagt tcttttagtt tcaacagagg tcacctactt 300  
 25  
 tgtttggtgga ttgttttttg ttccagttgt ggaagaatgg gtttgggatt atgctatctc 360  
 agtcactatt cttcatgttg ccatcacttc aactgttatg ttggaattcc ccttgacatc 420  
 acattggtgg gctgcttttag gtatatcaaa attgcttggt tagattctct aatgcacaga 480  
 30  
 aataatgta aatagaataa ctgtggaaat atatcttatt ttctcataga tttt 534  
 <210> 200  
 <211> 128  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 35  
 <400> 200  
 Met Ala Leu Glu Val Arg Val Ala Pro Ser Lys Val Val Leu Glu Lys  
 1 5 10 15  
 40  
 Phe Leu Leu Cys Val Ile Leu Phe Tyr Thr Val Tyr Tyr Val Ser Leu  
 20 25 30  
 45  
 Ser Met Gly Cys Val Met Phe Glu Val His Glu Leu Asn Val Leu Ala  
 35 40 45  
 50  
 Pro Phe Asp Phe Lys Thr Asn Pro Ser Trp Leu Asn Ile Asn Tyr Lys  
 50 55 60  
 55  
 Val Leu Leu Val Ser Thr Glu Val Thr Tyr Phe Val Cys Gly Leu Phe  
 65 70 75 80  
 55  
 Phe Val Pro Val Val Glu Glu Trp Val Trp Asp Tyr Ala Ile Ser Val  
 85 90 95

EP 2 314 309 A2

Thr Ile Leu His Val Ala Ile Thr Ser Thr Val Met Leu Glu Phe Pro  
 100 105 110

5  
 Leu Thr Ser His Trp Trp Ala Ala Leu Gly Ile Ser Lys Leu Leu Val  
 115 120 125

10  
 <210> 201  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

<220>  
 <223> Oligonukleotid

15  
 <400> 201  
 tcaaacatca cgcagcccat 20

20  
 <210> 202  
 <211> 22  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

<220>  
 <223> Oligonukleotid

25  
 <400> 202  
 tggggctttc atcacctcct tg 22

30  
 <210> 203  
 <211> 615  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 203  
 ggggatgtga tgtcaggcct gattgtgggc atattattgg tgccccagtc cattgcttat 60

35  
 tccctgctgg ctggccaaga acctgtctat ggtctgtaca catctttttt tgccagcatc 120

atattatctt tcttgggtac ctcccgtcac atctctgtgg gcatttttgg agtactgtgc 180

cttatgattg gtgagacagt tgaccgagaa ctacagaaag ctggctatga caatgccccat 240

40  
 agtgtctcct ccttaggaat ggtttcaaat gggagcacat tattaaatca tacatcagac 300

aggatatgtg acaaaagttg ctatgcaatt atggttggca gcaactgtaac ctttatagct 360

ggagtttatc agtgattggt ttgttaatgt ggaagcaaca ttttctatga ttaatctgct 420

45  
 gttacctggt ttgactgagc tactacaaaa agaaaaatca ctgaattgct atgggtttct 480

gaaatatcca aaaaattaac ctgaagcagg gggaaaaatg acatcacacc attagcaggt 540

attgtgtgaa acttctaaaa atgaaactga ctttatctg acttattagg aataaatact 600

50  
 ctctaataaaga ctctc 615

<210> 204  
 <211> 121  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

55

<400> 204  
 Met Ser Gly Leu Ile Val Gly Ile Leu Leu Val Pro Gln Ser Ile Ala  
 1 5 10 15  
 Tyr Ser Leu Leu Ala Gly Gln Glu Pro Val Tyr Gly Leu Tyr Thr Ser  
 20 25 30  
 Phe Phe Ala Ser Ile Ile Tyr Phe Leu Leu Gly Thr Ser Arg His Ile  
 35 40 45  
 Ser Val Gly Ile Phe Gly Val Leu Cys Leu Met Ile Gly Glu Thr Val  
 50 55 60  
 Asp Arg Glu Leu Gln Lys Ala Gly Tyr Asp Asn Ala His Ser Ala Pro  
 65 70 75 80  
 Ser Leu Gly Met Val Ser Asn Gly Ser Thr Leu Leu Asn His Thr Ser  
 85 90 95  
 Asp Arg Ile Cys Asp Lys Ser Cys Tyr Ala Ile Met Val Gly Ser Thr  
 100 105 110  
 Val Thr Phe Ile Ala Gly Val Tyr Gln  
 115 120

<210> 205  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

<220>  
 <223> oligonukleotid

<400> 205  
 taaatcatatc atcagacagg 20

<210> 206  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

<220>  
 <223> oligonukleotid

<400> 206  
 aaaacaggta acagcagatt 20

<210> 207  
 <211> 513  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 207  
 atggcggcgg ccgctctcgc gagaattcgg cccgtcgggc tccaagcccg gcgcctggcg 60  
 tcggagggaa agactcgagc cgaaagcccc atctctgacc ctagcaactc atacccttct 120

EP 2 314 309 A2

ggctttccctt tagcaaagcg cctggacgtc atcccctctt cagatacccc aggcctcgtc 180  
 ctggccactg gcttgactat tgcaggagag cctgataaga tgggacacgg ctccaccttg 240  
 5 cattcagcaa gtcgttatcc tgcaactacg atgcaccagg aagaggatgt ggtgaggcca 300  
 gcttttccat atgcagttag gcatcgaagg gaagatctgc tgtacctaaag tgggggtgggc 360  
 atttcatttt tagggaccgt ctttggtaaa ataatttggg acctcataaa gcctccagcc 420  
 10 attcctgatc aggacatagc ttacaacagc agcctggtgc ccataacctg gacagcctgg 480  
 agtgaagtca cactcccaga cttgatgttc taa 513

15 <210> 208  
 <211> 170  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 208

20 Met Ala Ala Ala Ala Leu Ala Arg Ile Arg Pro Val Gly Leu Gln Ala  
 1 5 10 15

Arg Arg Leu Ala Ser Glu Gly Lys Thr Arg Ala Glu Ser Pro Ile Ser  
 20 25 30

25 Asp Pro Ser Asn Ser Tyr Pro Ser Gly Phe Pro Leu Ala Lys Arg Leu  
 35 40 45

30 Asp Val Ile Pro Ser Ser Asp Thr Pro Gly Leu Val Leu Ala Thr Gly  
 50 55 60

Leu Thr Ile Ala Gly Glu Pro Asp Lys Met Gly His Gly Ser Thr Leu  
 65 70 75 80

35 His Ser Ala Ser Arg Tyr Pro Ala Thr Thr Met His Gln Glu Glu Asp  
 85 90 95

40 Val Val Arg Pro Ala Phe Pro Tyr Ala Val Arg His Arg Arg Glu Asp  
 100 105 110

Leu Leu Tyr Leu Ser Gly Val Gly Ile Ser Phe Leu Gly Thr Val Phe  
 115 120 125

45 Val Lys Ile Ile Trp Asp Leu Ile Lys Pro Pro Ala Ile Pro Asp Gln  
 130 135 140

50 Asp Ile Ala Tyr Asn Ser Ser Leu Val Pro Ile Thr Trp Thr Ala Trp  
 145 150 155 160

Ser Glu Val Thr Leu Pro Asp Leu Met Phe  
 165 170

55 <210> 209  
 <211> 20

EP 2 314 309 A2

<212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz  
 <220>  
 <223> oligonukleotid  
 <400> 209  
 tgagccctag atatacttgg 20

<210> 210  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz  
 <220>  
 <223> oligonukleotid  
 <400> 210  
 cagtcagcct ccatttct 18

<210> 211  
 <211> 508  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 211  
 tgagccctag atatacttgg cttgcattta ggggccatga tgtttagaga tgaataatgc 60  
 cttacatgct ggagtcaccc tcagtttgtc aaagtgttca cactgtgaga ggctcacaga 120  
 aatggaggct gactgaagga agagcagatt cacatctttc atcccttctt tatgctcatg 180  
 cttctaattt ttgttcccat gttttcttgc ccctcctctt cttagcattt attttgtctg 240  
 tttctctttc ccctcttctg gctccctctc catctctcct gagcacagaa atgctggctac 300  
 tgtatttaat ccacagtggc cccctctggc cccctctttg tgtctcctga gcacaggccc 360  
 tggccccctc tccatctctc ctgacctctc gatccgccca cctcggccag ttattgctgt 420  
 tttataagga aaatgttttc tagtaccaca cttgtctccc tggaagggat agaagaagga 480  
 gggaaggaag tagggaggca gggaagag 508

<210> 212  
 <211> 97  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 212  
 Met Pro Tyr Met Leu Glu Ser Pro Ser Val Cys Gln Ser Val His Thr  
 1 5 10 15  
 Val Arg Gly Ser Gln Lys Trp Arg Leu Thr Glu Gly Arg Ala Asp Ser  
 20 25 30  
 His Leu Ser Ser Leu Leu Tyr Ala His Ala Ser Asn Phe Cys Ser His  
 35 40 45  
 Val Phe Leu Pro Leu Leu Phe Leu Ala Phe Ile Leu Ser Val Ser Leu  
 50 55 60

Ser Pro Leu Leu Ala Pro Ser Pro Ser Leu Leu Ser Thr Glu Met Arg  
 65 70 75 80

5

Leu Leu Tyr Leu Ile His Ser Gly Pro Leu Trp Pro Pro Leu Cys Val  
 85 90 95

10

Ser

15

<210> 213  
 <211> 25  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

<220>  
 <223> ..oligonukleotid

20

<400> 213  
 ctgtatttaa tccacagtgg ccccc 25

25

<210> 214  
 <211> 27  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

<220>  
 <223> oligonukleotid

30

<400> 214  
 tccctacttc cttccctcct tcttcta 27

35

<210> 215  
 <211> 1321  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 215  
 cagtgccag gcaagcccag gagttgacat ttctctgccc agccatgggc ctcaccctgc 60

40

tcttgctgct gctcctggga ctagaaggtc agggcatagt tggcagcctc cctgagggtgc 120

tgcaggcacc cgtgggaagc tccattctgg tgcagtgccca ctacaggctc caggatgtca 180

aagctcagaa ggtgtggtgc cggttcttgc cggaggggtg ccagcccctg gtgtcctcag 240

ctgtggatcg cagagctcca gcgggcaggc gtacgtttct cacagacctg ggtgggggccc 300

45

tgctgcaggt ggaaatggtt accctgcagg aagaggatgc tggcgagtat ggctgcatgg 360

tggatggggc cagggggccc cagattttgc acagagtctc tctgaacata ctgccccag 420

aggaagaaga agagaccat aagattggca gtctggctga gaacgcattc tcagaccctg 480

50

caggcagtgc caaccctttg gaaccagcc aggatgagaa gagcatcccc ttgatctggg 540

gtgctgtgct cctggtaggt ctgctggtgg cagcgggtgt gctgtttgct gtgatggcca 600

agaggaaca agggaacagg cttggtgtct gtggccgatt cctgagcagc agagtttcag 660

55

gcatgaatcc ctctcagtg gtccaccag tcagtgactc tggaccggct gctgaattgc 720

EP 2 314 309 A2

ctttggatgt accacacatt aggcttgact caccaccttc atttgacaat accacctaca 780  
 ccagcctacc tcttgattcc ccatcaggaa aaccttcaact cccagctcca tcctcattgc 840  
 5 cccctctacc tcctaaggtc ctggtctgct ccaagcctgt gacatatgcc acagtaatct 900  
 tccccgggagg gaacaagggt ggaggggacct cgtgtggggcc agcccagaat ccacctaaca 960  
 atcagactcc atccagctaa gctgctcatc acactttaaa ctcatgagga ccatccctag 1020  
 10 gggttctgtg catccatcca gccagctcat gccctaggat ccttaggata tctgagcaac 1080  
 cagggacttt aagatctaata ccaatgtcct aactttacta gggaaagtga cgctcagaca 1140  
 tgactgagat gtcttgggga agacctcct gcacccaact cccccactgg ttcttctacc 1200  
 15 attacacact gggctaaata aaccctaata atgatgtgca aactcttaat ggctgaatgg 1260  
 gaaaggaaac tgcccaagtt tgactaattg cttggcctgt gaatggaaaa gactctgggtc 1320  
 t 1321

20 <210> 216  
 <211> 311  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

25 <400> 216

Met Gly Leu Thr Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Leu Glu Gly Gln  
 1 5 10 15  
 30 Gly Ile Val Gly Ser Leu Pro Glu Val Leu Gln Ala Pro Val Gly Ser  
 20 25 30  
 Ser Ile Leu Val Gln Cys His Tyr Arg Leu Gln Asp Val Lys Ala Gln  
 35 35 40 45  
 40 Lys Val Trp Cys Arg Phe Leu Pro Glu Gly Cys Gln Pro Leu Val Ser  
 50 55 60  
 Ser Ala Val Asp Arg Arg Ala Pro Ala Gly Arg Arg Thr Phe Leu Thr  
 65 70 75 80  
 Asp Leu Gly Gly Gly Leu Leu Gln Val Glu Met Val Thr Leu Gln Glu  
 85 90 95  
 45 Glu Asp Ala Gly Glu Tyr Gly Cys Met Val Asp Gly Ala Arg Gly Pro  
 100 105 110  
 50 Gln Ile Leu His Arg Val Ser Leu Asn Ile Leu Pro Pro Glu Glu Glu  
 115 120 125  
 Glu Glu Thr His Lys Ile Gly Ser Leu Ala Glu Asn Ala Phe Ser Asp  
 130 135 140  
 55 Pro Ala Gly Ser Ala Asn Pro Leu Glu Pro Ser Gln Asp Glu Lys Ser  
 145 150 155 160

EP 2 314 309 A2

5 Ile Pro Leu Ile Trp Gly Ala Val Leu Leu Val Gly Leu Leu Val Ala  
 165 170 175  
 Ala Val Val Leu Phe Ala Val Met Ala Lys Arg Lys Gln Gly Asn Arg  
 180 185 190  
 10 Leu Gly Val Cys Gly Arg Phe Leu Ser Ser Arg Val Ser Gly Met Asn  
 195 200 205  
 Pro Ser Ser Val Val His His Val Ser Asp Ser Gly Pro Ala Ala Glu  
 210 215 220  
 15 Leu Pro Leu Asp Val Pro His Ile Arg Leu Asp Ser Pro Pro Ser Phe  
 225 230 235 240  
 Asp Asn Thr Thr Tyr Thr Ser Leu Pro Leu Asp Ser Pro Ser Gly Lys  
 245 250 255  
 20 Pro Ser Leu Pro Ala Pro Ser Ser Leu Pro Pro Leu Pro Pro Lys Val  
 260 265 270  
 25 Leu Val Cys Ser Lys Pro Val Thr Tyr Ala Thr Val Ile Phe Pro Gly  
 275 280 285  
 30 Gly Asn Lys Gly Gly Gly Thr Ser Cys Gly Pro Ala Gln Asn Pro Pro  
 290 295 300  
 Asn Asn Gln Thr Pro Ser Ser  
 305 310  
 35 <210> 217  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz  
 40 <220>  
 <223> oligonukleotid  
 <400> 217  
 aggaagaaga agagacc 18  
 45 <210> 218  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz  
 50 <220>  
 <223> oligonukleotid  
 <400> 218  
 catcacagca aacagcac 18  
 55 <210> 219  
 <211> 3874

## EP 2 314 309 A2

<212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 219  
 5 gagaactggg gcggcgcggc gcggcgcggt gcatttccag gcgctgctct ccgtcgcaga 60  
 gaaccctgag ctcggcgcgc cgagagtccc agcagggcaa gggggcgcgg cgtcctggtc 120  
 ctcgagcttg ggagacagat gcgcatgggc gtgggggcat gcggacctaa gctcgggtga 180  
 10 agctctcggg aagggcaaga ctgcggcgac gagatgagag cagaggagcc ctgcgcccc 240  
 ggggccccca ggcacctggg agcccagcgc acgcccggg ccgagctgag cctgtccagc 300  
 cagctgctgc ccgagctctg taccttctgt gtgctgctgc tgttctacct ggggcctgtc 360  
 15 tacctagctg gctacctggg gctcagcata acctggttgc tgctcggcgc cctgctgtgg 420  
 atgtggtggc gcaggaaccg ccgcggaag cttgggcgcc tggccgccg cttcgaattc 480  
 cttgacaatg aacgcgagtt catcagccgc gagctgcggg gccagcacct gccagcctgg 540  
 20 atccacttcc cggacgtgga gcgggtcgag tgggccaaca agatcatctc tcagacctgg 600  
 ccctacctaa gcatgatcat ggaaagcaag ttccgggaga aacttgagcc caagatccga 660  
 gagaagagca tccacctgag gacctttacc tttaccaagc tctactttgg acagaagtgt 720  
 25 cccaggggtca acggtgtcaa ggcacacact aatacgtgca accgaagacg tgtgactgtg 780  
 gacctgcaga tctgctacat cggggactgt gagatcagtg tggagctgca gaagattcag 840  
 gctggtgtga acgggatcca gttgcagggc acctgcggg tcatcctgga gccctccta 900  
 30 gtggacaagc ctttgtggg agccgtgact gtgttcttcc ttcagaagca gcacctacag 960  
 atcaactgga ctggcctgac caacctgctg gatgcccgg gaatcaatga tgtgtcagac 1020  
 agcttactgg aggacctcat tgccaccac ctggtgctgc ccaaccgtgt gactgtgcct 1080  
 35 gtgaagaagg ggctggatct gaccaacctg cgcttccctc tgccctgtgg ggtgatcaga 1140  
 gtgcacttgc tggaggcaga gcagctggcc cagaaggaca actttctggg gctccgaggc 1200  
 aagtcagatc cctacgcaa ggtgagcatc ggcctacagc atttccggag taggaccatc 1260  
 40 tacaggaacc tgaacccac ctggaacgaa gtgtttgagt tcatggtgta cgaagtcct 1320  
 ggacaggacc tggagtaga cctgtatgat gaggataccg acagggatga cttcctgggc 1380  
 agcctgcaga tctgccttgg agatgtcatg accaacagag tgggtgatga gtggtttgtc 1440  
 45 ctgaatgaca caaccagcg gcggctgcac ctgcggctgg agtggcttct attgcttact 1500  
 gaccaagaag ttctgactga ggacctggt ggcctttcca ctgccattct cgtggtcttc 1560  
 ttggagagtg cctgcaactt gccgagaaac cttttgact acctgaatgg tgaatatcga 1620  
 gccaataaac tctccaggtt tgccagagt aaacaaggtc agcaaagacc cttcttccta 1680  
 50 tgtcaacta tctgtaggca agaagacaca tacaagtaag acctgtcccc acaacaagga 1740  
 ccctgtgtgg agccaggtgt tctccttctt tgtgcacaat gtggccactg agcggctcca 1800  
 tctgaagggt tgatggaaga agggctcttg aacagaggt aagaggtttt taagccaggc 1860  
 55 gggctgggaa gcttgaagtg caccttgagc aggttctcct ggcagcgttt aaagtcagcc 1920

## EP 2 314 309 A2

ccttgatgt aagagaggac actgaggccc cacaaggcct catctcctta aggctagtgc 1980  
 ctgaggtcac tgtatagggg gatgtgggag gataaatcct caagtccctt gactttccct 2040  
 5 gcaaaagggc ctttatatth gctacacagt acccagagca gcctatctac acaggacatt 2100  
 aataatgggt tactttaaaa aatatatgth tcattttaatc ttcacaaaag atctgtagag 2160  
 taagcaaaga gaggcaaaaa caatgtcttg tccaagatct catgaccaac aagtgggtgga 2220  
 10 gctgggatct tttagggccc tgagccctgc ctggagagca gcacagctca tcagtcccca 2280  
 aagccccctg gctctgggca tttgacagac tagctcatac agatcataat tgcctctact 2340  
 ctgagtcact atcttccctg acagaagaca aggaccaggt ctggcctgat cccattctag 2400  
 15 ttttcagaat aggaccagat gcccatagaa gcacagtaca gactgaagta aaccctaaact 2460  
 tggctggggc tcagatacta gtagtggagt ggtggggctt ggttatcctc ttgttttgtg 2520  
 actggaccac tgcccagggt cttgatgatg accaggagtg tgctctggga atgctggagg 2580  
 20 tccccctgtg ccagatcctc ccctatgctg acctcactct tgagcagcgc tttcagctgg 2640  
 accactcagg cctggacagc ctcatctcca tgaggctggt gcttgcagtt cctgcaagtg 2700  
 gaggaacgag agctggggag cccatacaca ggacctgaag ccctaaagaa aggccctctg 2760  
 25 ctcatcaaga aagtggctac caaccagggt cccaaagccc aacctcagga agaaggccct 2820  
 acagatttgc catgtccccc agaccctgct tctgatacta aggacgtatc caggagtacc 2880  
 acaaccacca ccagtgtac caccgttgcc actgagccca catcccaaga gacaggccca 2940  
 30 gagcctaaag gcaaggacag tgccaaaagg ttctgtgagc ccatcgggga gaagaagagt 3000  
 ccagccacca tcttctgac tgtcccagggt cccactctc cagggcccat caagtcaccc 3060  
 agacccatga aatgccctgc ctccccattc gcatggccgc ccaagaggct ggctcccagc 3120  
 atgtcctcgc tcaactcctt ggctcttct tgctttgacc tggcagatat cagcctcaac 3180  
 35 attgagtatg cacctctctg cttaatcttt tctaaaatcg cctgtatgaa aaatacctcg 3240  
 ctggatggaa aagtagatat gaacttacat ttctgtgcaa gttgtttttt cacaaaatat 3300  
 cttcctaaga ggcagcatgg tgtggtagaa agaacacagg acaagggaga gagagccaaa 3360  
 40 caggctgtht atggctctag ctgctactg actataaaat agatgctgga ctctggttga 3420  
 ggtggggacc tcaggcgacg gcagctgggt gagattcagc tcacagtgcg ctatgtgtgt 3480  
 ctgcggcgct gcctcagcgt gctaatcaat ggctgcagaa acctaacacc atgtaccagc 3540  
 45 agtggagctg atccctacgt ccgtgtctac ttgttgccag aaaggaagtg ggcattgctg 3600  
 aagaagactt cagtgaagcg gaagacctg gaaccctgt ttgatgagac atttgaattt 3660  
 tttgttcca tggaagaagt aaagaagagg tcaactagatg ttgcagtgaa aaatagtagg 3720  
 50 ccacttggtc cacacagaag aaaggagtta ggaaaagtac tgattgactt atcaaaagaa 3780  
 gatctgatta agggcttttc acaatggtaa gtgtgccctt tcattttatc actgttatcc 3840  
 tgctattcaa gacagttttc ccttttcagt actg 3874  
 55 <210> 220

EP 2 314 309 A2

<211> 501  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 220

Met Arg Ala Glu Glu Pro Cys Ala Pro Gly Ala Pro Ser Ala Leu Gly  
 1 5 10 15

10

Ala Gln Arg Thr Pro Gly Pro Glu Leu Arg Leu Ser Ser Gln Leu Leu  
 20 25 30

15

Pro Glu Leu Cys Thr Phe Val Val Arg Val Leu Phe Tyr Leu Gly Pro  
 35 40 45

Val Tyr Leu Ala Gly Tyr Leu Gly Leu Ser Ile Thr Trp Leu Leu Leu  
 50 55 60

20

Gly Ala Leu Leu Trp Met Trp Trp Arg Arg Asn Arg Arg Gly Lys Leu  
 65 70 75 80

Gly Arg Leu Ala Ala Ala Phe Glu Phe Leu Asp Asn Glu Arg Glu Phe  
 85 90 95

25

Ile Ser Arg Glu Leu Arg Gly Gln His Leu Pro Ala Trp Ile His Phe  
 100 105 110

30

Pro Asp Val Glu Arg Val Glu Trp Ala Asn Lys Ile Ile Ser Gln Thr  
 115 120 125

Trp Pro Tyr Leu Ser Met Ile Met Glu Ser Lys Phe Arg Glu Lys Leu  
 130 135 140

35

Glu Pro Lys Ile Arg Glu Lys Ser Ile His Leu Arg Thr Phe Thr Phe  
 145 150 155 160

40

Thr Lys Leu Tyr Phe Gly Gln Lys Cys Pro Arg Val Asn Gly Val Lys  
 165 170 175

Ala His Thr Asn Thr Cys Asn Arg Arg Arg Val Thr Val Asp Leu Gln  
 180 185 190

45

Ile Cys Tyr Ile Gly Asp Cys Glu Ile Ser Val Glu Leu Gln Lys Ile  
 195 200 205

50

Gln Ala Gly Val Asn Gly Ile Gln Leu Gln Gly Thr Leu Arg Val Ile  
 210 215 220

Leu Glu Pro Leu Leu Val Asp Lys Pro Phe Val Gly Ala Val Thr Val  
 225 230 235 240

55

Phe Phe Leu Gln Lys Gln His Leu Gln Ile Asn Trp Thr Gly Leu Thr  
 245 250 255

EP 2 314 309 A2

5 Asn Leu Leu Asp Ala Pro Gly Ile Asn Asp Val Ser Asp Ser Leu Leu  
 260 265 270  
 10 Glu Asp Leu Ile Ala Thr His Leu Val Leu Pro Asn Arg Val Thr Val  
 275 280 285  
 15 Pro Val Lys Lys Gly Leu Asp Leu Thr Asn Leu Arg Phe Pro Leu Pro  
 290 295 300  
 20 Cys Gly Val Ile Arg Val His Leu Leu Glu Ala Glu Gln Leu Ala Gln  
 305 310 315 320  
 25 Lys Asp Asn Phe Leu Gly Leu Arg Gly Lys Ser Asp Pro Tyr Ala Lys  
 325 330 335  
 30 Val Ser Ile Gly Leu Gln His Phe Arg Ser Arg Thr Ile Tyr Arg Asn  
 340 345 350  
 35 Leu Asn Pro Thr Trp Asn Glu Val Phe Glu Phe Met Val Tyr Glu Val  
 355 360 365  
 40 Pro Gly Gln Asp Leu Glu Val Asp Leu Tyr Asp Glu Asp Thr Asp Arg  
 370 375 380  
 45 Asp Asp Phe Leu Gly Ser Leu Gln Ile Cys Leu Gly Asp Val Met Thr  
 385 390 395 400  
 50 Asn Arg Val Val Asp Glu Trp Phe Val Leu Asn Asp Thr Thr Ser Gly  
 405 410 415  
 55 Arg Leu His Leu Arg Leu Glu Trp Leu Ser Leu Leu Thr Asp Gln Glu  
 420 425 430  
 60 Val Leu Thr Glu Asp His Gly Gly Leu Ser Thr Ala Ile Leu Val Val  
 435 440 445  
 65 Phe Leu Glu Ser Ala Cys Asn Leu Pro Arg Asn Pro Phe Asp Tyr Leu  
 450 455 460  
 70 Asn Gly Glu Tyr Arg Ala Lys Lys Leu Ser Arg Phe Ala Arg Val Lys  
 465 470 475 480  
 75 Gln Gly Gln Gln Arg Pro Phe Phe Leu Cys Gln Thr Ile Cys Arg Gln  
 485 490 495  
 80 Glu Asp Thr Tyr Lys  
 500  
 85 <210> 221  
 <211> 20

<212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

5

<220>  
 <223> Oligonukleotid

<400> 221  
 tggggcctgt ctacctagct 20

10

<210> 222  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

15

<220>  
 <223> Oligonukleotid

<400> 222  
 tcttggtggc ccaactcgac 19

20

<210> 223  
 <211> 1020  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

25

<400> 223  
 agacacagga cctgctgggc cacagaaagg aggctctggg tagacgcact agattactgg 60  
 ataaatcact tcaatttccc aatgaatttt atattgttta tttttatacc tggagttttt 120  
 tccttaaaaa gtagcacttt gaagcctact attgaagcat tgcctaattgt gctaccttta 180  
 aatgaagatg ttaataagca ggaagaaaag aatgaagatc atactcccaa ttatgctcct 240  
 gctaattgaga aaaatggcaa ttattataaa gatataaaac aatatgtgtt cacaacacaa 300  
 aatccaaatg gcaactgagtc tgaaatatct gtgagagcca caactgacct gaattttgct 360  
 ctaaaaaacg ataaaactgt caatgcaact acatatgaaa aatccacat tgaagaagaa 420  
 acaactacta gcgaaccctc tcataaaaat attcaaagat caaccccaa cgtgcctgca 480  
 ttttgacaa tggtagctaa agctataaat ggaacagcag tggatcatgga tgataaagat 540  
 caattatttc acccaattcc agagtctgat gtgaatgcta cacagggaga aaatcagcca 600  
 gatctagagg atctgaagat caaaataatg ctgggaatct cgttgatgac cctcctcctc 660  
 tttgtggtcc tcttggcatt ctgtagtgct aactgtaca aactgaggca tctgagttat 720  
 aaaagttgtg agagtcagta ctctgtcaac ccagagctgg ccacgatgtc ttactttcat 780  
 ccatcagaag gtgtttcaga tacatccttt tccaagagtg cagagagcag cacatttttg 840  
 ggtaccactt cttcagatat gagaagatca ggcacaagaa catcagaatc taagataatg 900  
 acggatatca tttccatagg ctgagataat gagatgcatg aaaacgatga gtcggttacc 960  
 cggatgaagaa atcaaggaac ccggtgaaga aatcttattg atgaataaat aactttaatt 1020

55

<210> 224  
 <211> 294  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

EP 2 314 309 A2

<400> 224

5 Met Asn Phe Ile Leu Phe Ile Phe Ile Pro Gly Val Phe Ser Leu Lys  
1 1 5 10 15

Ser Ser Thr Leu Lys Pro Thr Ile Glu Ala Leu Pro Asn Val Leu Pro  
20 25 30

10 Leu Asn Glu Asp Val Asn Lys Gln Glu Glu Lys Asn Glu Asp His Thr  
35 40 45

Pro Asn Tyr Ala Pro Ala Asn Glu Lys Asn Gly Asn Tyr Tyr Lys Asp  
50 55 60

15 Ile Lys Gln Tyr Val Phe Thr Thr Gln Asn Pro Asn Gly Thr Glu Ser  
65 70 75 80

20 Glu Ile Ser Val Arg Ala Thr Thr Asp Leu Asn Phe Ala Leu Lys Asn  
85 90 95

Asp Lys Thr Val Asn Ala Thr Thr Tyr Glu Lys Ser Thr Ile Glu Glu  
100 105 110

25 Glu Thr Thr Thr Ser Glu Pro Ser His Lys Asn Ile Gln Arg Ser Thr  
115 120 125

30 Pro Asn Val Pro Ala Phe Trp Thr Met Leu Ala Lys Ala Ile Asn Gly  
130 135 140

Thr Ala Val Val Met Asp Asp Lys Asp Gln Leu Phe His Pro Ile Pro  
145 150 155 160

35 Glu Ser Asp Val Asn Ala Thr Gln Gly Glu Asn Gln Pro Asp Leu Glu  
165 170 175

40 Asp Leu Lys Ile Lys Ile Met Leu Gly Ile Ser Leu Met Thr Leu Leu  
180 185 190

Leu Phe Val Val Leu Leu Ala Phe Cys Ser Ala Thr Leu Tyr Lys Leu  
195 200 205

45 Arg His Leu Ser Tyr Lys Ser Cys Glu Ser Gln Tyr Ser Val Asn Pro  
210 215 220

50 Glu Leu Ala Thr Met Ser Tyr Phe His Pro Ser Glu Gly Val Ser Asp  
225 230 235 240

Thr Ser Phe Ser Lys Ser Ala Glu Ser Ser Thr Phe Leu Gly Thr Thr  
245 250 255

55 Ser Ser Asp Met Arg Arg Ser Gly Thr Arg Thr Ser Glu Ser Lys Ile  
260 265 270

EP 2 314 309 A2

Met Thr Asp Ile Ile Ser Ile Gly Ser Asp Asn Glu Met His Glu Asn  
 275 280 285

5 Asp Glu Ser Val Thr Arg  
 290

10 <210> 225  
 <211> 24  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

<220>  
 <223> Oligonukleotid

15 <400> 225  
 tgaatgctac acaggagaa aatc 24

20 <210> 226  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

<220>  
 <223> Oligonukleotid

25 <400> 226  
 tgaaagtaag acatcgtggc c 21

30 <210> 227  
 <211> 309  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 227  
 atgaccacag ccaccctct gggggatacc accttcttct cactgaacat gaccaccagg 60  
 35 ggagaagact tcctgtataa gagttctgga gccattggtg ctgccgttgt ggtggttgct 120  
 atcatcatct tcaccgtggt tctgatcctg ctgaagatgt acaacaggaa aatgaggacg 180  
 aggcgggaac tagagcccaa gggcccaag ccaaccgcc cttctgccgt gggcccaaac 240  
 40 agcaacggca gccaacaccc agcaactgtg accttcagtc ctggtgacgt ccaggtggag 300  
 acgcgatga 309

45 <210> 228  
 <211> 102  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 228  
 50 Met Thr Thr Ala Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr Phe Phe Ser Leu Asn  
 1 5 10 15

Met Thr Thr Arg Gly Glu Asp Phe Leu Tyr Lys Ser Ser Gly Ala Ile  
 20 25 30

55

EP 2 314 309 A2

Val Ala Ala Val Val Val Val Val Ile Ile Ile Phe Thr Val Val Leu  
35 40 45

5 Ile Leu Leu Lys Met Tyr Asn Arg Lys Met Arg Thr Arg Arg Glu Leu  
50 55 60

10 Glu Pro Lys Gly Pro Lys Pro Thr Ala Pro Ser Ala Val Gly Pro Asn  
65 70 75 80

15 Ser Asn Gly Ser Gln His Pro Ala Thr Val Thr Phe Ser Pro Val Asp  
85 90 95

20 Val Gln Val Glu Thr Arg  
100

<210> 229  
<211> 19  
<212> DNA  
<213> künstliche Sequenz

<220>  
<223> Oligonukleotid

25 <400> 229  
ggggatacca ccttcttct 19

30 <210> 230  
<211> 18  
<212> DNA  
<213> künstliche Sequenz

<220>  
<223> Oligonukleotid

35 <400> 230  
agttgctggg tgttgct 18

40 <210> 231  
<211> 2510  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<400> 231  
gactttttaa taatagtcgt tctgactgat gtgaaatgga gtctctttgt ggttctgatt 60  
tgcattctctg atgatgcatg atgttgacca gtttttaata tgtttgattga ctgcttgat 120  
45 gtcttctttt aagaagtgtc tgttcatatc ctttgccctt tcgcttctat gcaccaataa 180  
caccaggct gagagtcaaa ccaagaacac aatcctgact acagtagcca taaagaaaat 240  
gaaatacctg ggaatacacc taatcaaaaa catgaaagca ctctctagag ggagaactac 300  
50 aaaacattgc tgaagaaat cagagatgat tctctgaaaa agaagtcaga ttagaaatga 360  
ttctctgaaa aagaaatcat ctctgatttc tttcagcagt gtgttttttg tttgtttggt 420  
tgttttgaga cagagtcttg ctctgtcgcc aaggctggag ggcaatggca tgatttcagc 480  
55 tcactacaac ctctgctcc tgggttcgag cgattctcct acctcagcct cccgagtagc 540

## EP 2 314 309 A2

	tgggattaca	ggaggctgag	aaaatgttag	aaattggggg	agacaagttt	cccttagaga	600
	gcaggaagtt	actaagtagt	cctggaaaga	acatcagttg	cagatgtgac	ccctctgaga	660
5	ttaatatatc	tgatgaaatg	cctaaaacta	cagtttggaa	agctctcagt	atgaattctg	720
	gaaatgcaaa	ggaaaagagt	ctcttcaact	aagagtcttt	gctgggatgg	aagatttggg	780
	ccgtgtggtg	cctcagggaa	gttctgggta	cagagaaaat	ggcaggtctc	tcagagaaga	840
10	agcaagacca	agtctggccc	tgtccttggt	catctcaaag	ccatgccgaa	gcattcagtt	900
	attcttggtg	tgattggaa	ggcatccagc	tatccccata	ccagcagcca	gtcaccagat	960
	gtgaatgtgg	aagcagaaga	ccacctctcg	ttggttcttc	tcctcttctc	tctttttctc	1020
15	tttagaacgg	ccaccattga	agacctagct	tcccattttc	cagacgtttt	ctctgaaatt	1080
	ctctgctggc	ctgccaagcc	atatggattc	attctgccac	tgaggagtcc	ttcagtgagg	1140
	tccctcttcc	taaaggacag	agtggggagt	aggaggggaa	cagagaggac	atcctctctg	1200
20	gctctccagt	gctcttagtg	tctacaggct	cctaggcagc	cctgggcctt	ggtttgatta	1260
	cctcccctgg	gggatgctgg	tcagaccag	aggttgtcag	gaggtcagct	accaggaaga	1320
	tccatgatct	gggcattggc	agtgcctgcc	accacagcca	ggaagatgcc	tctgacctgg	1380
25	gtgcatctcc	atcactcctt	agcagcagcc	tgcataactg	gcaagaatct	tgatgatac	1440
	aagagccaag	aaggacatt	tgagttgtgt	cgcttagata	ggaaagggat	ccagggaaaa	1500
	tcaacagtaa	gtgaggatga	gcagtgtctc	ttggttttca	ttgaggatag	agtaagagat	1560
30	tgagtttaga	ttgcaacaga	aggaattagt	ttagatacca	ggaagaactt	cctagcctga	1620
	agatttgtca	tagtgtctgc	tttctagata	tctgggaaag	atltgataat	agttgtttgt	1680
	gaatagaaag	gaggatatga	tgtttttatt	ggccattttg	cgggactctt	cgacttcttg	1740
35	ctgctgtctc	ttgaggatac	attccaattc	catcctggcg	agatccaagt	gcttacgtac	1800
	tgtctcctta	gctgccttag	agtaaacgat	catcagttca	atggaccaa	atcaccttca	1860
	gccatgtggt	ttcttcatca	tcattgattt	cttttggtg	acaacattc	tggtctctcag	1920
40	atgcaaaaag	tcacactggg	aaatgaactg	taagtgggta	aattagtttt	ggtattttaat	1980
	ttaaaactac	atltatagtt	tttctcttct	cttctatggt	gcaatgaatg	taaagtattt	2040
	gggatccagt	gcttataaac	ctttccttcc	tttgtgcaca	gaatgtaact	agcaagccca	2100
45	ttagcaccca	gataattcta	tcattgtagt	ttcccatcct	ggaaaatctt	tgtacagtgg	2160
	gaagttcccc	gatgtgtttt	tctttcttag	gtgaagggtt	ggctatatca	ctttattgaa	2220
	ttttgcattc	cttagacttt	taaaatatac	taatgtattc	tagtcttact	ctaaagacct	2280
	ttgatgttaa	aggaatcctt	catttatttc	atattcccta	tctcataggg	ccacaattat	2340
50	tttaatacag	agatgatttt	caaaatattt	taacaactgg	tacaggacag	atgccagcca	2400
	ctcagaaggg	atgcctgctg	taaaacagca	gtatgtatgg	ttgtaccaat	gcctattggc	2460
55	tgaacattat	gctactttca	gatattaata	tggtgttctt	ttgaatcgtg		2510

&lt;210&gt; 232

<211> 164  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5 <400> 232

Met Gln Arg Lys Arg Val Ser Ser Thr Lys Ser Leu Cys Trp Asp Gly  
 1 5 10 15

10 Arg Phe Gly Pro Cys Gly Ala Ser Gly Lys Phe Trp Leu Gln Arg Lys  
 20 25 30

Trp Arg Val Ser Gln Arg Arg Ser Lys Thr Lys Ser Gly Pro Val Leu  
 35 40 45

15 Gly His Leu Lys Ala Met Pro Lys His Ser Val Ile Leu Gly Val His  
 50 55 60

20 Trp Lys Ala Ser Ser Tyr Pro His Thr Ser Ser Gln Ser Pro Asp Val  
 65 70 75 80

Asn Val Glu Ala Glu Asp His Leu Leu Leu Val Leu Leu Leu Phe Leu  
 85 90 95

25 Leu Phe Leu Phe Arg Thr Ala Thr Ile Glu Asp Leu Ala Ser His Phe  
 100 105 110

30 Pro Asp Val Phe Ser Glu Ile Leu Cys Trp Pro Ala Lys Pro Tyr Gly  
 115 120 125

Phe Ile Leu Pro Leu Arg Ser Pro Ser Val Arg Ser Leu Phe Leu Lys  
 130 135 140

35 Asp Arg Val Gly Ser Arg Arg Gly Thr Glu Arg Thr Ser Ser Leu Ala  
 145 150 155 160

40 Leu Gln Cys Ser

45 <210> 233  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

<220>  
 <223> oligonukleotid

50 <400> 233  
 gaggctgaga aatgtaga

20

55 <210> 234  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

<220>

&lt;223&gt; oligonukleotid

&lt;400&gt; 234

tccatcccag caaagact

18

&lt;210&gt; 235

&lt;211&gt; 1977

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 235

5  
 10  
 15  
 20  
 25  
 30  
 35  
 40  
 45  
 50  
 55

cgtgggcttg aggacctgga gagagtagat cctgaagaac tttttcagtc tgctgaagag 60  
 cttggaagac tggagacaga aggcagagtc tcaggctctg aaggataag gagtgtgagt 120  
 tcctgtgaga aacactcatt tgattgtgaa aagacttgaa ttctatgcta agcagggttc 180  
 caagtagcta aatgaatgat ctgagcaagt ctctcttgct gctgctgcta ctcgtttaca 240  
 tttattgatt acttacgatg attcaggtac tgttgtaagt gctttacatg ctgttatacg 300  
 agactcttgg gagaaatcac tttaatgaag cttgagacac atggcattgc catgcaatga 360  
 tttttcccc ctcttcacgg gatcagaggg aactaataga atgtgacaat gattctttag 420  
 cagggactgc tgaggcttct ggttcctttt taagatctgc agtgaaagaa gatgagaaac 480  
 atggatatgc ctttcttttg gtccccctct tcctttatct gatctctact tccttctata 540  
 aatatattag ggctacattg tccctttgta tttcaaaaca ggcaaaaaga ggttgtaatt 600  
 aactttact gcaatcctca gtttctccag ggaacaggaa tgcaaaggct ttgaaggcct 660  
 ctctatctgc tgacatggtc agctgggtgc catgggcca a gtccttctgt tgccctcctc 720  
 tgtcaccaag taagctaggt cctttctgag gctcaggttt gctgtgatga tgatcacttt 780  
 taggcagaag gttagaggcc tcatgagtgct tatatggact ttattaggct ttagatttga 840  
 tggggaataa gggatgtgat ttgtcttttg ggaactcatc tttgattcat cattgtctct 900  
 tggatatctg gaatttccat gtcattacag tctacagaat gaaagagtaa cctgtcccag 960  
 aggagaggca ggtgaaagac tccacagcat gctcattctc attctgtctt ctcagtgaca 1020  
 ccgaggttta ctgagtgccc actatgtgcc aagcactgtg ctcagggctt tctttgtatg 1080  
 catgatctca gtgaatctca ccaagcctca tctggaaaac ggggacaaat taacaacagg 1140  
 atggcaaatt gaaaaacacg taaccatggt ctacagatgg aaaggggtgc ttggttatta 1200  
 tgaaggcccc ctgcgaagcg tgtgggacat ggggtgtgtc tctgggttgt actgatcaga 1260  
 tcaaggacct cccccacct tctcacactc tgcccacttc cgccctttgc ttatcagacc 1320  
 cttagccagt gactcattcc agaaccagaa ccttggtgaa atctcaaccg acaccagaga 1380  
 tcggtgtctt cagtcctaga ctgatggaga aaatccagaa tatatactag aagctccaaa 1440  
 tgctctgggt ttcagctcct ctgtgctgtg gacactgact ttggctcaga actccgattt 1500  
 agtacaaaag gctcattttt atttcagggg cactcttcct aaagcaaacc taataaatga 1560  
 aatatggaat tcacagatac acacacacat taaaaaatta acctagtgtg tctgtgagga 1620  
 gtaggcagaa attcactgta taaaagaatg cttcatttca tagagaattt gtgttaagat 1680

EP 2 314 309 A2

tccattagat agtacatttc tcaaagattt ttgaggttgt atttgcttta ccaaaacttg 1740  
 gtttatgtaa gtggaaaaag catgttgcaa aataacttgg tgtctatgat tcagtttatg 1800  
 5 taaaataata aatgtatgta ggaatacgtg tgttgaaaga tgtacatcaa tttgctaaca 1860  
 atggttatct ctgacgtggt gggatttgag atgtgttttt ctttttggtt gtatttttct 1920  
 ctattgtttg acttaacaca gaacatgttt ggttacaaca ataaagttat tgaagac 1977  
  
 10 <210> 236  
 <211> 130  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
  
 15 <400> 236  
 Met Ile Phe Pro Pro Ser Ser Arg Asp Gln Arg Glu Leu Ile Glu Cys  
 1 5 10  
  
 20 Asp Asn Asp Ser Leu Ala Gly Thr Ala Glu Ala Ser Gly Ser Phe Leu  
 20 25 30  
  
 Arg Ser Ala Val Lys Glu Asp Glu Lys His Gly Tyr Ala Leu Leu Leu  
 35 40 45  
 25 Val Pro Leu Phe Leu Tyr Leu Ile Ser Thr Ser Phe Tyr Lys Tyr Ile  
 50 55 60  
  
 30 Arg Ala Thr Leu Ser Leu Cys Ile Ser Asn Lys Ala Lys Arg Gly Cys  
 65 70 75 80  
  
 Asn Tyr Thr Leu Leu Gln Ser Ser Val Ser Pro Gly Asn Arg Asn Ala  
 85 90  
 35 Lys Ala Leu Lys Ala Ser Leu Phe Ala Asp Met Val Ser Trp Val Pro  
 100 105 110  
  
 40 Trp Ala Lys Ser Phe Cys Cys Pro Pro Leu Ser Pro Ser Lys Leu Gly  
 115 120 125  
  
 Pro Phe  
 130  
  
 45 <210> 237  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz  
  
 50 <220>  
 <223> Oligonukleotid  
  
 <400> 237  
 atgattcttt agcagggga 18  
  
 55 <210> 238  
 <211> 18

<212> DNA  
<213> künstliche Sequenz

<220>  
<223> oligonukleotid

<400> 238

ctctttttgc cttgtttg

18

<210> 239  
<211> 1293  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<400> 239

aggccgaggg gttcggcgac gcggagggag ggagagtctg ggccgcgcgg gagccgcagg 60  
 gcgccctagc cttcgcagaa acgatggcgg aggaagaagg accacctgta gagctgcgcc 120  
 aaagaaaaaa gccaaagtct tcagaaaata aggaatctgc caaagaagag aaaatcagtg 180  
 acattccaat tcctgaaaga gctccaaaac atgtattatt tcaacgcttt gcaaagattt 240  
 tcattggctg tcttgacgcg gttactagtg gtatgatgta tgctctctac ttatcagcat 300  
 accatgaacg gaaattctgg tttccaaca ggcaggagct tgaacgggaa atcacgtttc 360  
 agggtgacag tgccatttat tactcctatt ataaagatat gttaaaggca ccttcatttg 420  
 aaagaggtgt ttacgaactg acacacaata acaaaactgt atctctgaag actataaatg 480  
 cagtgcagca aatgtctctg tatccggaac ttattgctag cattttatat caagccactg 540  
 gtagcaatga gattattgag ccagtgatt tctatattgg cattgttttt ggattgcaag 600  
 gaatatatgt tactgcttta tttgttacia gttggcttat gagtggaaca tggctagcag 660  
 gaatgcttac tgttgcgtgg ttcggtatta acagttgcac agaccctgg tacagtgtgg 720  
 gaggtgacaa cacaggatat taataccagg aggcaggaat cattgggacc gtcttgagg 780  
 ctggctacca cattcaatta actttgctat taatttcatg taatccctat atctgtcttc 840  
 atatttgaag aggaaaagat actttctcat gtaaacataa tggttttaaa gaataagact 900  
 ctcttatgct acttaaacaa aagaataaga ctctcttag agatcttagt gagaattgta 960  
 agaaataaaa taaacagaag tctgactgcc ttatttgatg tcaactgatgt atgttgatt 1020  
 gctggagtag aagttaaata gaaaaattga cctggtatat tctactcaa tgtatctttt 1080  
 gacaattgaa atgttcttaa tagctaagtt ttaaaaaatg cgtttgttg ctttttgttt 1140  
 atattttatt ggtatgtatc ttgtactgca aaatacattt taatgccatg aaagaatatg 1200  
 ctgtctcttt attcatcagc tttatagctt ttatttatat atgacttctt agaaaagtat 1260  
 aaaaagatat taaagtcatt ccattatatt atg 1293

<210> 240  
<211> 219  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 240

Met Ala Glu Glu Glu Gly Pro Pro Val Glu Leu Arg Gln Arg Lys Lys  
 1 5 10 15  
 5 Pro Lys Ser Ser Glu Asn Lys Glu Ser Ala Lys Glu Glu Lys Ile Ser  
 20 25 30  
 Asp Ile Pro Ile Pro Glu Arg Ala Pro Lys His Val Leu Phe Gln Arg  
 35 40 45  
 10 Phe Ala Lys Ile Phe Ile Gly Cys Leu Ala Ala Val Thr Ser Gly Met  
 50 55 60  
 15 Met Tyr Ala Leu Tyr Leu Ser Ala Tyr His Glu Arg Lys Phe Trp Phe  
 65 70 75 80  
 Ser Asn Arg Gln Glu Leu Glu Arg Glu Ile Thr Phe Gln Gly Asp Ser  
 85 90 95  
 20 Ala Ile Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Lys Asp Met Leu Lys Ala Pro Ser Phe  
 100 105 110  
 25 Glu Arg Gly Val Tyr Glu Leu Thr His Asn Asn Lys Thr Val Ser Leu  
 115 120 125  
 Lys Thr Ile Asn Ala Val Gln Gln Met Ser Leu Tyr Pro Glu Leu Ile  
 130 135 140  
 30 Ala Ser Ile Leu Tyr Gln Ala Thr Gly Ser Asn Glu Ile Ile Glu Pro  
 145 150 155 160  
 35 Val Tyr Phe Tyr Ile Gly Ile Val Phe Gly Leu Gln Gly Ile Tyr Val  
 165 170 175  
 Thr Ala Leu Phe Val Thr Ser Trp Leu Met Ser Gly Thr Trp Leu Ala  
 180 185 190  
 40 Gly Met Leu Thr Val Ala Trp Phe Val Ile Asn Ser Cys Thr Asp Pro  
 195 200 205  
 45 Trp Tyr Ser Val Gly Gly Asp Asn Thr Gly Tyr  
 210 215  
 <210> 241  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz  
 50  
 <220>  
 <223> oligonukleotid  
 <400> 241  
 accgctgcaa gacagccaa  
 55

<210> 242  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

5

<220>  
 <223> oligonukleotid

<400> 242  
 gcagaaacga tggcggagga 20

10

<210> 243  
 <211> 1291  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

15

<400> 243  
 atcatgtatt ccattgccac tggaggcttg gttttgatgg cagtgtttta tacacagaaa 60  
 gacagctgca tggaaaacaa aattctgctg ggagtaaattg gaggcctgtg cctgcttata 120  
 20 tcattggtag ccattctcacc ctgggtccaa aatcgacagc cacactcggg gctcttataa 180  
 tcaggggtca taagctgcta tgtcacctac ctcaccttct cagctctgtc cagcaaacct 240  
 gcagaagtag ttctagatga acatgggaaa aatgttataa tctgtgtgcc tgactttggt 300  
 25 caagacctgt acagagatga aaacttggtg actatactgg ggaccagcct cttaatcggg 360  
 tgtatcttgt attcatgttt gacatcaaca acaagatcga gttctgacgc tctgcagggg 420  
 cgatacgag ctctgaatt ggagatagct cgctgttgtt tttgcttcag tcttgggtgga 480  
 30 gaggacactg aagagcagca gccggggaag gagggaccac gggtcattta tgacgagaag 540  
 aaaggcaccg tctacatcta ctctacttc cacttcgtgt tcttcttagc ttccctgtat 600  
 gtgatgatga ccgtcaccaa ctggttcaac tacgaaagtg ccaacatcga gagcttcttc 660  
 35 agcgggagct ggtccatctt ctgggtcaag atggcctcct gctggatatg cgtgctgttg 720  
 tacctgtgta cgctggtcgc tccccctcgc tgccccacc gggagtctc tgtgtgatga 780  
 tatcggcggc cccctgggct ttgtgggcct acagcctgga aagtgccatc ttttgaacag 840  
 40 tgtccccggg gcagggactg gcgccctgtg cctgagtggg tctgaaaaag ctttgagaga 900  
 gaaaaaaaa aatctctga ttagcttttt acttttgaaa ttcaaaaaga aactaccagt 960  
 ttgtcccaaa ggaattgaaa ttttcaacca aactgatcat ggttgaaata tcttaccct 1020  
 45 aggaactgga taccagttat gttgacttcc ttctgcatgt ttttgccaaa acagaatttg 1080  
 gggcacagca tcttttcaca gggataaaaa tatcttgtgg ggccagtcac tctcatcctc 1140  
 ggaatagaaa aacatgccaa aatcttgagt cccagcgcc taacagaatc cagaccctc 1200  
 50 tcaactcatt ccgcctctta gagccttgtc cccagggggc tttgaggaca ggactcagcc 1260  
 tgcagggccc ctggtattta tagggtccaa g 1291

55

<210> 244  
 <211> 257  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

EP 2 314 309 A2

<400> 244

5 Met Tyr Ser Ile Ala Thr Gly Gly Leu Val Leu Met Ala Val Phe Tyr  
1 5 10

Thr Gln Lys Asp Ser Cys Met Glu Asn Lys Ile Leu Leu Gly Val Asn  
20 25 30

10 Gly Gly Leu Cys Leu Leu Ile Ser Leu Val Ala Ile Ser Pro Trp Val  
35 40 45

Gln Asn Arg Gln Pro His Ser Gly Leu Leu Gln Ser Gly Val Ile Ser  
15 50 55 60

Cys Tyr Val Thr Tyr Leu Thr Phe Ser Ala Leu Ser Ser Lys Pro Ala  
65 70 75 80

20 Glu Val Val Leu Asp Glu His Gly Lys Asn Val Thr Ile Cys Val Pro  
85 90 95

Asp Phe Gly Gln Asp Leu Tyr Arg Asp Glu Asn Leu Val Thr Ile Leu  
25 100 105 110

Gly Thr Ser Leu Leu Ile Gly Cys Ile Leu Tyr Ser Cys Leu Thr Ser  
115 120 125

30 Thr Thr Arg Ser Ser Ser Asp Ala Leu Gln Gly Arg Tyr Ala Ala Pro  
130 135 140

Glu Leu Glu Ile Ala Arg Cys Cys Phe Cys Phe Ser Pro Gly Gly Glu  
145 150 155 160

35 Asp Thr Glu Glu Gln Gln Pro Gly Lys Glu Gly Pro Arg Val Ile Tyr  
165 170 175

40 Asp Glu Lys Lys Gly Thr Val Tyr Ile Tyr Ser Tyr Phe His Phe Val  
180 185 190

Phe Phe Leu Ala Ser Leu Tyr Val Met Met Thr Val Thr Asn Trp Phe  
195 200 205

45 Asn Tyr Glu Ser Ala Asn Ile Glu Ser Phe Phe Ser Gly Ser Trp Ser  
210 215 220

Ile Phe Trp Val Lys Met Ala Ser Cys Trp Ile Cys Val Leu Leu Tyr  
50 225 230 235 240

Leu Cys Thr Leu Val Ala Pro Leu Cys Cys Pro Thr Arg Glu Phe Ser  
245 250 255

55 Val

5 <210> 245  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz  
  
 <220>  
 <223> Oligonukleotid  
  
 10 <400> 245  
 agtcaggcac acagattg 18  
  
 15 <210> 246  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz  
  
 <220>  
 <223> Oligonukleotid  
  
 20 <400> 246  
 ttctgctggg agtaaag 18  
  
 25 <210> 247  
 <211> 2412  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 247  
 gaaccaggc atcctgggct ccagctgaaa ccattgcatg tggctttccc catccctggc 60  
 cccgtgactc agtccctctg aaggagcag ccctcttttt tggcaatcac caggagggtg 120  
 30 gggggaggag gaggggagct aggtggtgac atcacagtcg aaggttataa aagcttccag 180  
 ccaaacggca ttgaagttga agatacaacc tgacagcaca gcctgagatc ttggggatcc 240  
 ctcagcctaa caccacaga cgtcagctgg tggattcccg ctgcatcaag gcctaccac 300  
 35 tgtctccatg ctgggctctc cctgccttct gtggctcctg gccgtgacct tcttggttcc 360  
 cagagctcag cccttgccc ctcaagactt tgaagaagag gaggcagatg agactgagac 420  
 ggcgtggccg ccttgccg ctgtcccctg cgactacgac cactgccgac acctgcaggt 480  
 40 gccctgcaag gagctacaga gggtcgggccc ggcggcctgc ctgtgcccag gactctccag 540  
 cccgcccag ccgcccgacc cgccgcgcat gggagaagtg cgattgagg ccgaagaggg 600  
 ccgagcagtg gtccactggt gtgccccctt ctccccggtc ctccactact ggctgctgct 660  
 45 ttgggacggc agcagggtg cgcagaaggg gccccgctg aacgctacgg tccgagagc 720  
 cgaactgaag gggctgaagc cagggggcat ttatgtcgtt tgcgtagtgg ccgctaacga 780  
 ggccggggca agccgctgc cccaggctgg aggagagggc ctcgaggggg ccgacatccc 840  
 50 tgccttcggg ccttgagcc gccttgcggt gccgccaac cccgcactc tggccacgc 900  
 ggccgctcggg gtgggcacgg ccctggccct gctaagctgt gccgccctgg tgtggcactt 960  
 ctgcctgcgc gatcgtggg gctgcccgcg ccgagccgcc gccgagccg caggggagcgt 1020  
 55 ctgaaagggg cctgggggca tctcggggcac agacagcccc acctggggcg ctcagcctgg 1080

EP 2 314 309 A2

cccccgggaa agaggaaaaa ccyctycccc cagggagggc tggacggcga gctgggagcc 1140  
 agccccaggc tccagggcca cggcggagtc atggttctca ggactgagcg cttgttttagg 1200  
 5 tccgggtactt ggcgctttgt ttcctggctg aggtctggga aggaatagaa aggggcccc 1260  
 aatTTTTTTT taagcggcca gataataaat aatgtaacct ttgcggttta agaggataaa 1320  
 atggaggata ttattatgtg ggtatttata tgacctttgt aaccatttaa aaatgtaaaa 1380  
 10 acgacctgac ttagtaatgc gaacctatag tagcagctac tccagaggct gaaatgggag 1440  
 gatctcttga gcccaggagt tggagtccag tccagccagg gcaacacagc cagacgcctt 1500  
 tgttttttat tttgttttgt tttggttttt tgttttttga ggagtttccc tctgtcacac 1560  
 15 aagctggagg gcaatggcgc catctcagct cactgcaacg tccacctcct gggttcaagc 1620  
 gattctcctg cctcagcatc ctaattagtt gggattacag gcgccacca ccatgccccg 1680  
 ctaatttttg tgttttttta gtagagacgg ggtttcacca tgttgtcagg ctggtctcaa 1740  
 20 actcctgacc tcaggtaact caccgcctt ggtctctcaa agtgctggga ttacaggcat 1800  
 aagccactgt gcccaggcag accccttct ttaaagatgt aaaaccggc cgggcgcggt 1860  
 ggctcacgcc tgtaatcca gcactttggg aggctgaggc gggcagatca cgaagtcagg 1920  
 25 agatcgagac catcctggct aacacgggta aaccccgctt ctactaaaaa taaaaaatt 1980  
 agccgggcat ggtggtgggt acctgtagtc ccagctactc cggaggctga ggcaggagaa 2040  
 tggcgtgaac ccgggaggcg gatcttgtag tgagcggaga ttgcaccact gcactccagc 2100  
 ctgggtgaca gagcaagact ccctctcaa agaaaaagaa aaaagatgta aaaaccattc 2160  
 30 ttagtttgtg ggccttacia atcaggccac tggcccattg cttgtagtta gttgatccat 2220  
 gtcatgcacc ctaaaaatgg ctctgtcact gtgagtggct tcagtaggat tttgagaata 2280  
 agtttatatt cttgctaggt aaaacaaaac aaaaacgaca gtaataccaa ggaatctccc 2340  
 35 cccccttta ccctcattt gtgtttattg catatccact ataacaacat taaaggacct 2400  
 ttaaaaggaa gt 2412

40 <210> 248  
 <211> 238  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

45 <400> 248

Met Leu Gly Ser Pro Cys Leu Leu Trp Leu Leu Ala Val Thr Phe Leu  
 1 5 10 15

Val Pro Arg Ala Gln Pro Leu Ala Pro Gln Asp Phe Glu Glu Glu Glu  
 20 25 30

Ala Asp Glu Thr Glu Thr Ala Trp Pro Pro Leu Pro Ala Val Pro Cys  
 35 40 45

Asp Tyr Asp His Cys Arg His Leu Gln Val Pro Cys Lys Glu Leu Gln  
 50 55 60

5 Arg Val Gly Pro Ala Ala Cys Leu Cys Pro Gly Leu Ser Ser Pro Ala  
 65 70 75 80  
 Gln Pro Pro Asp Pro Pro Arg Met Gly Glu Val Arg Ile Ala Ala Glu  
 85 90 95  
 10 Glu Gly Arg Ala Val Val His Trp Cys Ala Pro Phe Ser Pro Val Leu  
 100 105 110  
 His Tyr Trp Leu Leu Leu Trp Asp Gly Ser Glu Ala Ala Gln Lys Gly  
 115 120 125  
 15 Pro Pro Leu Asn Ala Thr Val Arg Arg Ala Glu Leu Lys Gly Leu Lys  
 130 135 140  
 20 Pro Gly Gly Ile Tyr Val Val Cys Val Val Ala Ala Asn Glu Ala Gly  
 145 150 155 160  
 Ala Ser Arg Val Pro Gln Ala Gly Gly Glu Gly Leu Glu Gly Ala Asp  
 165 170 175  
 25 Ile Pro Ala Phe Gly Pro Cys Ser Arg Leu Ala Val Pro Pro Asn Pro  
 180 185 190  
 30 Arg Thr Leu Val His Ala Ala Val Gly Val Gly Thr Ala Leu Ala Leu  
 195 200 205  
 Leu Ser Cys Ala Ala Leu Val Trp His Phe Cys Leu Arg Asp Arg Trp  
 210 215 220  
 35 Gly Cys Pro Arg Arg Ala Ala Ala Arg Ala Ala Gly Ala Leu  
 225 230 235

40 <210> 249  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

<220>  
 <223> oligonukleotid

45 <400> 249  
 atccctcag ctaacacc 18

50 <210> 250  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

<220>  
 <223> oligonukleotid

55 <400> 250  
 gccgtctcag tctcatct 18

EP 2 314 309 A2

<210> 251  
 <211> 1024  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

5  
 <400> 251  
 gagcgccagg ggttccagct gcacgtccca ggctctccag cgcgcggcag gccggggcgg 60  
 gacgaggaga gctgcgggga caacgcctgt ggctgggtcc ggaggtgcgg gtgcggcgcg 120  
 10 ggacaagcgg gcagcatgct cagggcggtc gggagcctac tgcgccttgg ccgcgggcta 180  
 acagtccgct gcggccccgg ggcgcctctc gaggccacgc gacggccccg accggctctt 240  
 ccgccccggg gtctcccctg ctactccagc ggcggggccc ccagcaattc tgggccccaa 300  
 15 ggtcacgggg agattcaccg agtccccacg cagcgcaggc cttcgcagtt cgacaagaaa 360  
 atcctgctgt ggacagggcg tttcaaactg atggaggaga tcccgcctcg gatcccccca 420  
 gaaatgatag acaccgcaag aaacaaagct cgagtgaaag cttgttacat aatgattgga 480  
 20 ctcaacaatta tcgctgctt tgctgtgata gtgtcagcca aaagggctgt agaacgacat 540  
 gaatccttaa caagttggaa cttggcaaag aaagctaagt ggcgtgaaga agctgcattg 600  
 gctgcacagg ctaaagctaa atgatattct aagtgacaaa gtgttcacct gaataccatc 660  
 25 cctgtcatca gcaacagtag aagatgggaa aatagaata tttaccaaaa tatctgcat 720  
 ggttttat tggtaacaag aagcacaatg tctttttat tttatTTTT tagtaaactt 780  
 ttactgaagt ataccatgca ttcaaaaagt ggacaaaact gtatacagtc tgatagatat 840  
 30 ttatgtcgtg aacacctgtg taaccactgc caaagtgaag atgtagaata ttggcaacac 900  
 ttcacagcct cattcctgcc ttttctcagc cattacctcc caaacatagc agtttttctg 960  
 agtttcatca cttttgattc attttgctg tttttgaact ttatataaat ggatttatac 1020  
 35 atta 1024

<210> 252  
 <211> 162  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

40  
 <400> 252  
 Met Leu Arg Ala Val Gly Ser Leu Leu Arg Leu Gly Arg Gly Leu Thr  
 1 5 10 15  
 45 Val Arg Cys Gly Pro Gly Ala Pro Leu Glu Ala Thr Arg Arg Pro Ala  
 20 25 30  
 50 Pro Ala Leu Pro Pro Arg Gly Leu Pro Cys Tyr Ser Ser Gly Gly Ala  
 35 40 45  
 55 Pro Ser Asn Ser Gly Pro Gln Gly His Gly Glu Ile His Arg Val Pro  
 50 55 60

EP 2 314 309 A2

Thr Gln Arg Arg Pro Ser Gln Phe Asp Lys Lys Ile Leu Leu Trp Thr  
 65 70 75 80

5 Gly Arg Phe Lys Ser Met Glu Glu Ile Pro Pro Arg Ile Pro Pro Glu  
 85 90 95

Met Ile Asp Thr Ala Arg Asn Lys Ala Arg Val Lys Ala Cys Tyr Ile  
 10 100 105 110

Met Ile Gly Leu Thr Ile Ile Ala Cys Phe Ala Val Ile Val Ser Ala  
 115 120 125

15 Lys Arg Ala Val Glu Arg His Glu Ser Leu Thr Ser Trp Asn Leu Ala  
 130 135 140

Lys Lys Ala Lys Trp Arg Glu Glu Ala Ala Leu Ala Ala Gln Ala Lys  
 145 150 155 160

20 Ala Lys

25 <210> 253  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

30 <220>  
 <223> Oligonukleotid

<400> 253  
 attatcgctt gctttgctg 19

35 <210> 254  
 <211> 22  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

40 <220>  
 <223> Oligonukleotid

<400> 254  
 ttcccatctt ctactgttgc tg 22

45 <210> 255  
 <211> 852  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 255  
 ttagggcgag ttaaggcac tgtggcagct gtgagataaa gtctggttcc tcccagctg 60

50 gctcaggaaa tgttcgcgga tacaacggcg gccccctctg ggcatacctg cctgtggagc 120

ggagagtgga cgggtgtgagg gggaccggga gaggcaccaa atctggcctg ggggcccag 180

aagcttcttc tcagtgacca caatatgaat gggaacagca agatggcaaa agcttgctga 240

55 gtggtacagc gccagcctgg gtagtggcct ccccagcaag ttgcatgtca ctagcttct 300

EP 2 314 309 A2

gtggctgtca ctctgggcc caggcacctc cgaagatcag cacctcctca tgggctcaag 360  
 cgaggacagg agcccgtcac ccatgagctc tcaagggcag agccactgtc ctgtctcgat 420  
 5 ggctccaccg tgactccagt ggactttgga cagtggggag caggcccaac agggccactc 480  
 ggatgtggtc actctggatt tgggtggatc agcaccaagc tagactcatc cccagccccc 540  
 aggtgctggt gctgctcctg cgtgaggccc catccacagc tgcagctgtg gcaggggtggc 600  
 10 tagtgggtggc cagcatggcc ctgctgcagc tccacgctgt ggggggctgt gccctgacca 660  
 gcagccaccc ctccatgtgg gccacagggg aggagcttag gaagccgcct tggcaaggtt 720  
 ccgcaggctc tgcgtctggt gtggaagagc tcacggggaa gcactcctgc ccaggacccg 780  
 15 aggagccggc caccgttcag aaggcccccag cttgaaggcc tggagagccg cccagcagca 840  
 caacacaggg aa 852

<210> 256  
 <211> 110  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 256

Met Trp Ser Leu Trp Ile Trp Val Asp Gln His Gln Ala Arg Leu Ile  
 1 5 10 15

Pro Ser Pro Gln Val Leu Leu Leu Leu Leu Arg Glu Ala Pro Ser Thr  
 20 25 30

Ala Ala Ala Val Ala Gly Trp Leu Val Val Ala Ser Met Ala Leu Leu  
 35 40 45

Gln Leu His Ala Val Gly Gly Val Ala Leu Thr Ser Ser His Pro Ser  
 50 55 60

Met Trp Ala Thr Gly Glu Glu Leu Arg Lys Pro Pro Trp Gln Gly Ser  
 65 70 75 80

Ala Gly Ser Ala Ser Gly Val Glu Glu Leu Thr Gly Lys His Ser Cys  
 85 90 95

Pro Gly Pro Glu Glu Pro Ala Thr Val Gln Lys Ala Pro Ala  
 100 105 110

<210> 257  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

<220>  
 <223> oligonukleotid

<400> 257

ttgctgttcc cattcata 18

<210> 258  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

5

<220>  
 <223> oligonukleotid

<400> 258  
 gataaagtct ggttcctcc 19

10

<210> 259  
 <211> 4231  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

15

<400> 259  
 gcggccgcct ttgcaagggt gctggacaga tggaactgga agggcagccg tctgccgccc 60  
 acgaacacct tctcaagcac tttgagtgac cacggcttgc aagctggtgg ctggccccc 120  
 20 gaggcccggg ctctgaggca cggccgtcga ctttaagcgtt gcatcctggt acctggagac 180  
 cctctgagct ctcacctgct acttctgccg ctgcttctgc acagagcccg ggcgaggacc 240  
 cctccaggat gcagggtccc aacagcaccg gcccggacaa cgcgacgctg cagatgctgc 300  
 25 ggaacccggc gatcgcggtg gccctgcccg tgggtgtactc gctggtggcg gcggtcagca 360  
 tcccgggcaa cctcttctct ctgtgggtgc tgtgccggcg catggggccc agatccccgt 420  
 cggatcatctt catgatcaac ctgagcgtca cggacctgat gctggccagc gtgttgccctt 480  
 30 tccaaatcta ctaccattgc aaccgccacc actgggtatt cggggtgctg ctttgcaacg 540  
 tggtgaccgt ggccttttac gcaaacatgt attccagcat cctcaccatg acctgtatca 600  
 gcgtggagcg cttcctgggg gtcctgtacc cgctcagctc caagcgtgg cgcgccgctc 660  
 35 gttacgcggt ggccgcgtgt gcagggacct ggctgtgct cctgaccgcc ctgtccccgc 720  
 tggcgcgcac cgatctcacc taccgggtgc acgccctggg catcatcacc tgcttcgacg 780  
 tcctcaagtg gacgatgctc cccagcgtgg ccatgtgggc cgtgttcctc ttcaccatct 840  
 40 tcatcctgct gttcctcatc ccgttcgtga tcaccgtggc ttgttacacg gccaccatcc 900  
 tcaagctggt gcgcacggag gaggcgcacg gccgggagca gcggaggcgc gcggtgggccc 960  
 tggccgcggt ggtcttgctg gcctttgtca cctgcttcgc cccaacaac ttcgtgctcc 1020  
 45 tggcgcacat cgtgagccgc ctgttctacg gcaagagcta ctaccacgtg tacaagctca 1080  
 cgctgtgtct cagctgcctc aacaactgtc tggaccggtt tgtttattac tttgcgtccc 1140  
 gggattcca gctgcgctg cgggaatatt tgggctgccg ccgggtgccc agagacaccc 1200  
 50 tggacacgcg ccgcgagagc ctcttctccg ccaggaccac gtccgtgcgc tccgaggccg 1260  
 gtgcgacccc tgaagggatg gaggggagcca ccaggcccgg cctccagagg caggagagtg 1320  
 tgttctgagt cccgggggcg cagcttggag agccgggggc gcagcttggg gatccagggg 1380  
 55 cgcatggaga ggccacggtg ccagaggttc agggagaaca gctgcgttgc tcccaggcac 1440  
 tgcaagggcc cgggtgggaa gggctctccag gctttattcc tcccaggcac tgcagaggca 1500

EP 2 314 309 A2

ccggtgagga agggctctcca ggcttcactc agggtagaga aacaagcaaa gcccagcagc 1560  
 gcacaggggtg cttgttatcc tgcagaggggt gcctctgcct ctctgtgtca ggggacagct 1620  
 5 tgtgtcacca cgcccggcta atttttgtat ttttttagt agagctgggc tgtcaccccc 1680  
 gagctcctta gacactcctc acacctgtcc atacccgagg gtggatattc aaccagcccc 1740  
 accgcctacc cgactcgggt tctggatata ctccgtgggc gaactgagag cccattccc 1800  
 10 agctcttctc cctgctgaca tcgtccctta gttgtggttc tggccttctc cattctcctc 1860  
 caggggttct ggtctccgta gcccggtgca cgccgaaatt tctgtttatt tcaactcaggg 1920  
 gcactgtggt tgctgtgggt ggaattcttc tttcagagga gcgcctgggg ctctgcaag 1980  
 15 tcagctactc tccgtgcccc cttcccccca cacacacacc ccaccctggt gctgaccaag 2040  
 gtgatttttg gcacatttgt tctggcctgg cttgggtggga cccaccctt attctgcttc 2100  
 tgtgagtccc tgatagagaa ggaggtccca tcaggcccct ggaacacact caggcttccc 2160  
 20 tgactcagga caaggaccac gggaggccca ggtgcggaaa ggaggctccg tgagatgggg 2220  
 tccagcccat cccaacacaa ggggtgcagct tgattcggga gttccccacc tctgcccac 2280  
 tctccgcgtc cttttacccc atggagagcc tcagccatgg caagtccatc tggagtccag 2340  
 25 gaagcaggca actggcctga cccatgagac cgtttgagaga ccaagcagca gatgcaggtg 2400  
 tggaccccag gaacctacag ggggtgcagc cgctgagccc cctccctgct gtgtgggtgg 2460  
 tgagcaggct gggcttttgt ctgtcttctt ctacacggca tgtgcctgca ccagccccaa 2520  
 30 cacctgagct ggtttagcgc aaagaagagc tctgactctc caggggtgct gggacatcac 2580  
 gtggaatttg atcccaggct ctcttggcg agaaagacca ttctggaggt gggagtggga 2640  
 gagctgcctg tctgcccacg ggctctgcgt ctccgcagtg ggtggccttg gatgcccggc 2700  
 35 ccctccctt ctgtgactg gggacgctga tggaggctga agctgctggt cggaggccct 2760  
 ctattggtgc ctctctctg ccgtcatcac tatggcagga aacagagat ggtttagtaa 2820  
 tgaattatca ttccaaacc cgtgtccacc tggaaatca ggatgggacc atgtttgaaa 2880  
 40 atcgggtctt tccaaatgta attaagtaag gcgaggccat actgcattta caatgggccc 2940  
 aatccagtgt ccctatgaga gacggaagag gagacacaga cacaaagcag gaggccacat 3000  
 aaagacagag gcagagactg aagtgatgct gcccgaagcc cagggatgcc tggagtcccc 3060  
 45 aggagctggg agaggcagga aggaccctcc cctagagtct ctggagggaa ctggatacaa 3120  
 ttgcagagtg cactaaacag ttgccccaga aagacatgct ttgttttaa gcccagaacc 3180  
 tgaattatt atagatttta ttcggttaata aggaactttg catgtgtaat tacttaagga 3240  
 50 tatgaagatg agattgtgct ggattattaa gcaccctaaa tgccatgaca ggtgtccttc 3300  
 caagagacag aagaggagac acagacacag agcaggagga cacgtggaga cagaggcaga 3360  
 ctggagtgat gcggccacaa gcccagggac acctggagcc cccaggagct gggagaggca 3420  
 ggaaggatcc tcccctagag cctccagggg gaactggagg atgctgtaaga gaccagaac 3480  
 55 ttccacagaa ggaggaaaat taacctctg cttctctaga ctgttccaaa gctgaaccct 3540

EP 2 314 309 A2

5 agaaagcaaa gctgatacag aagcatccag gctgcaggag tacaggtcgc aagtgtgag 3600  
 cgtgggcctt ggggtgtgtct catgggggaa aaaaaactgt gaaaaacctc agagtagcat 3660  
 10 cttcacagta acgcacggac gatccctaaa ctgccttgta aacaaaaatg agagcttgag 3720  
 tcagaggaag ccgagacaat atccttcctc gacaacgtgc gagaaccctg acgtcccca 3780  
 gcaaaggaag acgttgcaag caggcaaaat gcgtcgattt ttttttttg tcagtatgat 3840  
 15 gatttttgca gccacttggc tatggagagc agccgacacc ccctcttaca gccgtggatg 3900  
 tttctggaa gctgactcag tctgttact ggttgagctt tgagtgaaaa gataacacag 3960  
 gtctattgac tcacacacat gttttaagat ggaaaacttt acttctgttc ttggcaggac 4020  
 20 atggagagag ggagggattc caaaaagtct cagcctccat caaggcgtgg cagctcatgc 4080  
 cggtaatctc agcactttgg gaggctcagg cgggaggact gattgagtcc ggggtttcaa 4140  
 gggccaacct aggcaacaca gtgagaactc atctctgtaa aaaataaaaa taaaacatta 4200  
 aaaaaaaca tgagctttga agtgcacagg g 4231

25 <210> 260  
 <211> 359  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 260

30 Met Gln Val Pro Asn Ser Thr Gly Pro Asp Asn Ala Thr Leu Gln Met  
 1 5 10 15  
 35 Leu Arg Asn Pro Ala Ile Ala Val Ala Leu Pro Val Val Tyr Ser Leu  
 20 25 30  
 40 Val Ala Ala Val Ser Ile Pro Gly Asn Leu Phe Ser Leu Trp Val Leu  
 35 40 45  
 45 Cys Arg Arg Met Gly Pro Arg Ser Pro Ser Val Ile Phe Met Ile Asn  
 50 55 60  
 50 Leu Ser Val Thr Asp Leu Met Leu Ala Ser Val Leu Pro Phe Gln Ile  
 65 70 75 80  
 55 Tyr Tyr His Cys Asn Arg His His Trp Val Phe Gly Val Leu Leu Cys  
 85 90 95  
 Asn Val Val Thr Val Ala Phe Tyr Ala Asn Met Tyr Ser Ser Ile Leu  
 100 105 110  
 50 Thr Met Thr Cys Ile Ser Val Glu Arg Phe Leu Gly Val Leu Tyr Pro  
 115 120 125  
 55 Leu Ser Ser Lys Arg Trp Arg Arg Arg Tyr Ala Val Ala Ala Cys  
 130 135 140

EP 2 314 309 A2

Ala Gly Thr Trp Leu Leu Leu Leu Thr Ala Leu Ser Pro Leu Ala Arg  
 145 150 155 160

5 Thr Asp Leu Thr Tyr Pro Val His Ala Leu Gly Ile Ile Thr Cys Phe  
 165 170 175

Asp Val Leu Lys Trp Thr Met Leu Pro Ser Val Ala Met Trp Ala Val  
 180 185 190

10 Phe Leu Phe Thr Ile Phe Ile Leu Leu Phe Leu Ile Pro Phe Val Ile  
 195 200 205

15 Thr Val Ala Cys Tyr Thr Ala Thr Ile Leu Lys Leu Leu Arg Thr Glu  
 210 215 220

Glu Ala His Gly Arg Glu Gln Arg Arg Arg Ala Val Gly Leu Ala Ala  
 225 230 235 240

20 Val Val Leu Leu Ala Phe Val Thr Cys Phe Ala Pro Asn Asn Phe Val  
 245 250 255

25 Leu Leu Ala His Ile Val Ser Arg Leu Phe Tyr Gly Lys Ser Tyr Tyr  
 260 265 270

His Val Tyr Lys Leu Thr Leu Cys Leu Ser Cys Leu Asn Asn Cys Leu  
 275 280 285

30 Asp Pro Phe Val Tyr Tyr Phe Ala Ser Arg Glu Phe Gln Leu Arg Leu  
 290 295 300

35 Arg Glu Tyr Leu Gly Cys Arg Arg Val Pro Arg Asp Thr Leu Asp Thr  
 305 310 315 320

Arg Arg Glu Ser Leu Phe Ser Ala Arg Thr Thr Ser Val Arg Ser Glu  
 325 330 335

40 Ala Gly Ala His Pro Glu Gly Met Glu Gly Ala Thr Arg Pro Gly Leu  
 340 345 350

45 Gln Arg Gln Glu Ser Val Phe  
 355

<210> 261  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz

50 <220>  
 <223> oligonukleotid

<400> 261  
 cctgttacct ggagaccct

55

<210> 262  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz  
 5  
 <220>  
 <223> Oligonukleotid  
 <400> 262  
 accagcgagt acaccacg 18  
 10  
 <210> 263  
 <211> 717  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 15  
 <400> 263  
 ggccgggctg gggcttcagc gggaggcagc agaggggaag tggtcagcgt ggcgaatgac 60  
 ggaagaaact cgcattgtct actggatcaa ggacagacag ctcaccaacc gtgacagcac 120  
 20 cactactggaa cttcaaaaag ttctgaaaac atgttgtgct cagagcatga aaattttctg 180  
 ctgtcttttg aactttgtct acaaacagtt agaagatgca gcccaagggc tcaccatggg 240  
 tggcgatggt gaagaacatg aagaccttac tgctgatagc accatcttca aatttgtgga 300  
 25 agcttataca gagtgggagg tgaagagggt gtcagacaac aatctgataa tgaacaaaac 360  
 aaatgtgaag agaagacgct tagatgatgt tggccctgaa ttggaaaagg ctgtctggga 420  
 gctcggctgc ccaccagca ttcagtgtct gctacctcct gtctgttatg cttgtgtctg 480  
 gttttttcaa gttttaattt tttttttaat tcttagtttt tgtgggtaca tagtaggtgt 540  
 30 atatatttat gggttacatg agatgttttg atacaggcat gcaatatgta ataatcacct 600  
 catggagaat ggggtacca tcacatcaag catttatcct ttgtgttaca aacgggtccag 660  
 ttagactcct ttagttatta ttaaaatgta caattaaatt atttttgact atagtca 717  
 35  
 <210> 264  
 <211> 171  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 40  
 <400> 264  
 Met Thr Glu Glu Thr Arg Ile Val Tyr Trp Ile Lys Asp Arg Gln Leu  
 1 5 10 15  
 45 Thr Asn Arg Asp Ser Thr Ile Leu Glu Leu Gln Lys Val Leu Lys Thr  
 20 25 30  
 50 Cys Cys Ala Gln Ser Met Lys Ile Phe Cys Cys Leu Trp Asn Phe Val  
 35 40 45  
 Tyr Lys Gln Leu Glu Asp Ala Ala Gln Gly Leu Thr Met Gly Gly Asp  
 50 55 60  
 55 Val Glu Glu His Glu Asp Leu Thr Ala Asp Ser Thr Ile Phe Lys Phe  
 65 70 75 80

5 Val Glu Ala Tyr Thr Glu Trp Glu Val Lys Arg Trp Ser Asp Asn Asn  
85 90 95

Leu Ile Met Lys Gln Thr Asn Val Lys Arg Arg Arg Leu Asp Asp Val  
100 105 110

10 Gly Pro Glu Leu Glu Lys Ala Val Trp Glu Leu Gly Cys Pro Pro Ser  
115 120 125

Ile Gln Cys Leu Leu Pro Pro Val Cys Tyr Ala Cys Val Trp Phe Phe  
15 130 135 140

Gln Val Leu Ile Phe Phe Leu Ile Leu Ser Phe Cys Gly Tyr Ile Val  
145 150 155 160

20 Gly Val Tyr Ile Tyr Gly Leu His Glu Met Phe  
165 170

25 <210> 265  
<211> 18  
<212> DNA  
<213> künstliche Sequenz

<220>  
<223> Oligonukleotid

30 <400> 265  
ttcaacatcg ccacccat 18

35 <210> 266  
<211> 20  
<212> DNA  
<213> künstliche Sequenz

<220>  
<223> Oligonukleotid

40 <400> 266  
cagcagaggg gaagtgggtca 20

45 <210> 267  
<211> 390  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<400> 267  
atggaagtga tattaccaga caaacctcag gtagatgcac tggcctttct agctgctgtc 60  
accatgctgt ggataacgct gccatgagt ctttttcag aagcagagaa attggcatgg 120  
50 watctggagg ttggaggttt agctggacag ccccttaaag ttttactcc acgtaaaaaa 180  
ggttctgggg aagtgggtga tgcttctcag tcgcccagca gaagcaatga tggccagcat 240  
tcctgcattg gccacagcag agatctctgc tgctacactg ctcagaccct cataatctcc 300  
55 tacacatcaa atgggtcttc tcctttagca actccaccct tccaccctat tcctggaaac 360

tgctacgaca gtggtgatta taaaatatag

390

<210> 268  
 <211> 129  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 268

Met Glu Val Ile Leu Pro Asp Lys Pro Gln Val Asp Ala Leu Ala Phe  
 1 5 10 15

Leu Ala Ala Val Thr Met Leu Trp Ile Thr Leu Pro Met Ser Pro Phe  
 20 25 30

Ala Glu Ala Glu Lys Leu Ala Trp Asp Leu Glu Val Gly Gly Leu Ala  
 35 40 45

Gly Gln Pro Leu Lys Val Phe Thr Pro Arg Lys Lys Gly Ser Gly Glu  
 50 55 60

Val Gly Asp Ala Ser Gln Ser Pro Ser Arg Ser Asn Asp Gly Gln His  
 65 70 75 80

Ser Cys Ile Gly His Ser Arg Asp Leu Cys Cys Tyr Thr Ala Gln Thr  
 85 90 95

Leu Ile Ile Ser Tyr Thr Ser Asn Gly Leu Ser Pro Leu Ala Thr Pro  
 100 105 110

Pro Phe His Pro Ile Pro Gly Asn Cys Tyr Asp Ser Val Asp Tyr Lys  
 115 120 125

Ile

<210> 269  
 <211> 2856  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 269

atggcctaaa gaaatctcag cactgtgaca gagttcattc ttgtagtctt cacagatcac 60

cctgaactgg cagttccact cttcctagtgt tttctcagtt tctatcttgt cacttttctg 120

gggaatgggg ggatgatcat tctaatacaa gtggatgcc aactccacac ccccgtgtac 180

ttcttctga gccacctgc tttcctggat gcctgctgtg cctcagtaat caccctcag 240

attctggcca cactggccac agacaagaca gttatctcct atggctgccg tgctgtgacg 300

ttctctttct tcaccatag tgcaggcaca gagtggtacc tgctgtcagt gatggcctat 360

gaccgctttg ttgccattag caatccactg cactgtaaca tgaccatgac tccagggtacc 420

tgcagggtct ttttggccag tgccttcatc tgtgggggtg caggggcat tctgcatacc 480

EP 2 314 309 A2

acgtgcacct tcaccctctc cttctgttgt gacaatcaga tcaacttctt cttctgtgac 540  
 ctcccacccc tgctgaagct cgcctgcagc agcatgacac aaactgagat tgtcattctc 600  
 5 ctttgtgcaa aatgcatggt cctagccaat gtcatggtta tcctgatctg ctacatgctc 660  
 attatcagag ccattttgag ggtgaagtcg gcaggaggcc tcctgatagc atctgctcat 720  
 ttcgatgcat atgtatatga gacaggcatc aactacaaca cagtttatgg ctcaggaaag 780  
 10 gcagtagggg ggtcctggag gagcctgagg gaaaccaacc acatgagacc aggaaatact 840  
 tcaaaaact cagcagccca gctgcatcaa tgcctcatcc agcaagttgg cagggtggccc 900  
 ttgcagagca tgcccttccc cgtttctgca gggccacctt ataagtcagt gcagcctctc 960  
 15 cctggagacc cccggcctct cctgtgcatc accggattat ttctgacttt gaagatgatg 1020  
 ggggtgtggg ccaggaggcc cagggacagg aagtctgact tcttcataaa cacagaccct 1080  
 ggtgcagggt caccagaaga acagagggtg ggatgggaag ggcatccttc cactcctat 1140  
 20 accctggggc tgtctctgcc agtcaacttc ggcctgaaat gtccatggtg gacactatct 1200  
 ggacccccag ctacctgcca acgtccagac ctgcagacac cttctccacc aaaggagata 1260  
 tgttcatccg ggctgcgacc ccttacacac agcgtggac cagacagaag tcaagttcca 1320  
 25 gcagcctccg gagcagccac tatgctgaca aaggggctgc ccgacatcac tgtgggactg 1380  
 cagatttatg actcctgcat ctcagggatc caggctctgg ggagcacctt ggcctgctg 1440  
 tccaatcagc ttccaccac aaccaactat gcttgtggct cccagcaaca tctcctgggc 1500  
 30 gtggttggag ggatgacctt cctggagtca gagcccatgt ctgagctgct ctccatctac 1560  
 agagtccctc agggccaaag actcaccaaa aactttgaag taaaagaact tgtctgcaca 1620  
 tatctggtag gacagcttcc ttatggcctg gtcagttatg acaacagcaa ctttgagtgg 1680  
 35 ctggatcagc agctgcagaa gcagatcggg ggcgaggggac ttctgttgg cgctgcgccc 1740  
 agccgtgtag ccaggcaaca gtctgatgag gaagctgtgg gaggagtgca gggatacagg 1800  
 tggctctggat taggggcttc catccaaagt gccagagaag gggcttggca tcgcacaggg 1860  
 40 ctggagaaca tgaccactgc ccacctgtct gccttcaaac ttctgatct aactgccact 1920  
 taccaagcct acctggcagc caaagccctg tgggttgccct atcagaactt gatgtcctgc 1980  
 tctgagagag agggaccatt cctgggaggc acgtatgcca atgcatggga agccaggctt 2040  
 45 tctcaggtta acttcaccac caaagcccaa gaagaggttt tcttcgcaa agatggggaa 2100  
 gtgctgacaa cgtttgacat taaaaacatc tatgttctcc cagacctgtc aggacagaca 2160  
 gccattgttg gacactttga cttcagagca ctttctggaa aagagcttct gttggatgac 2220  
 agcgcaattg tctgggcaga aggaccctta aagattagag ctgagagaac cctaagaacc 2280  
 50 aagaccacac agcacctctc acatcccaag ctccaggagt cccttctct gtctgcaacg 2340  
 aaaaacgtcc tgtggaacc aggaagtcaa ccctatttga gaagtcaaaa tgctgctaca 2400  
 aaagccttcc ctgaccaga agagaaatcg caatgtcacc agtttctct tctcccttca 2460  
 55 gatagtgttg catgtcagaa gtgctctgac aaccagtggc ccaatgtgca gaagggcgag 2520

EP 2 314 309 A2

5      tgcatcccca aaacccttga cttcttggtc tatcacaagc cccttgacac agcgttggtc   2580  
 gtctgcacag ccctgctctt tctccttgcc ctggccatct taggcatctt ccatgttgtc   2640  
 10     tgctcctgtg tctgggtgtc cttcatacct gccacatgc atgcccacag caaagacacc   2700  
 atggccatgg aggtctttgt catcttgga tcagcaggag gcctcatgtc ctcctcttc   2760  
 ttttccaaat gctacatcat ccttctccat cctgaaaaga acacaaaaga ccaaagtgtt   2820  
 15     ggccggcatc atcgcaagtg ggaaaaactg aagtga                               2856

15     <210> 270  
 <211> 951  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 270

20     Met Ala Lys Arg Asn Leu Ser Thr Val Thr Glu Phe Ile Leu Val Val  
       1                    5                    10                    15  
 25     Phe Thr Asp His Pro Glu Leu Ala Val Pro Leu Phe Leu Val Phe Leu  
                   20                    25                    30  
 30     Ser Phe Tyr Leu Val Thr Phe Leu Gly Asn Gly Gly Met Ile Ile Leu  
                   35                    40                    45  
 35     Ile Gln Val Asp Ala Gln Leu His Thr Pro Val Tyr Phe Phe Leu Ser  
                   50                    55                    60  
 40     His Leu Ala Phe Leu Asp Ala Cys Cys Ala Ser Val Ile Thr Pro Gln  
                   65                    70                    75                    80  
 45     Ile Leu Ala Thr Leu Ala Thr Asp Lys Thr Val Ile Ser Tyr Gly Cys  
                   85                    90                    95  
 50     Arg Ala Val Gln Phe Ser Phe Phe Thr Ile Cys Ala Gly Thr Glu Cys  
                   100                    105                    110  
 55     Tyr Leu Leu Ser Val Met Ala Tyr Asp Arg Phe Val Ala Ile Ser Asn  
                   115                    120                    125  
 60     Pro Leu His Cys Asn Met Thr Met Thr Pro Gly Thr Cys Arg Val Phe  
                   130                    135                    140  
 65     Leu Ala Ser Ala Phe Ile Cys Gly Val Ser Gly Ala Ile Leu His Thr  
                   145                    150                    155                    160  
 70     Thr Cys Thr Phe Thr Leu Ser Phe Cys Cys Asp Asn Gln Ile Asn Phe  
                   165                    170                    175  
 75     Phe Phe Cys Asp Leu Pro Pro Leu Leu Lys Leu Ala Cys Ser Ser Met  
                   180                    185                    190

EP 2 314 309 A2

Thr Gln Thr Glu Ile Val Ile Leu Leu Cys Ala Lys Cys Met Phe Leu  
 195 200 205  
 5  
 Ala Asn Val Met Val Ile Leu Ile Cys Tyr Met Leu Ile Ile Arg Ala  
 210 215 220  
 10  
 Ile Leu Arg Val Lys Ser Ala Gly Gly Leu Leu Ile Ala Ser Ala His  
 225 230 235 240  
 Phe Asp Ala Tyr Val Tyr Glu Thr Gly Ile Asn Tyr Asn Thr Val Tyr  
 245 250 255  
 15  
 Gly Ser Gly Lys Ala Val Gly Trp Ser Trp Arg Ser Leu Arg Glu Thr  
 260 265 270  
 Asn His Met Arg Pro Gly Asn Thr Ser Lys His Ser Ala Ala Gln Leu  
 275 280 285  
 20  
 His Gln Cys Leu Ile Gln Gln Val Gly Arg Trp Pro Leu Gln Ser Met  
 290 300  
 25  
 Pro Phe Pro Val Ser Ala Gly Pro Pro Tyr Lys Ser Val Gln Pro Leu  
 305 310 315 320  
 Pro Gly Asp Pro Arg Pro Leu Leu Cys Ile Thr Gly Leu Phe Leu Thr  
 325 330 335  
 30  
 Leu Lys Met Met Gly Cys Gly Pro Arg Arg Pro Arg Asp Arg Lys Ser  
 340 345 350  
 35  
 Asp Phe Phe Ile Asn Thr Asp Pro Gly Ala Gly Ser Pro Glu Glu Gln  
 355 360 365  
 Arg Cys Gly Trp Glu Gly His Pro Ser His Ser Tyr Thr Leu Gly Leu  
 370 375 380  
 40  
 Ser Leu Pro Val Asn Phe Gly Leu Lys Cys Pro Trp Trp Thr Leu Ser  
 385 390 395 400  
 45  
 Gly Pro Pro Ala Thr Cys Gln Arg Pro Asp Leu Gln Thr Pro Ser Pro  
 405 410 415  
 Pro Lys Glu Ile Cys Ser Ser Gly Leu Arg Pro Leu Thr His Ser Ala  
 420 425 430  
 50  
 Gly Pro Asp Arg Ser Gln Val Pro Ala Ala Ser Gly Ala Ala Thr Met  
 435 440 445  
 55  
 Leu Thr Lys Gly Leu Pro Asp Ile Thr Val Gly Leu Gln Ile Tyr Asp  
 450 455 460

EP 2 314 309 A2

Ser Cys Ile Ser Gly Ile Gln Ala Leu Gly Ser Thr Leu Ala Leu Leu  
 465 470 475 480  
 5  
 Ser Asn Gln Leu Pro Pro Thr Thr Asn Tyr Ala Cys Gly Ser Gln Gln  
 485 490  
 10  
 His Leu Leu Gly Val Val Gly Gly Met Thr Phe Leu Glu Ser Glu Pro  
 500 505  
 15  
 Met Ser Glu Leu Leu Ser Ile Tyr Arg Val Pro Gln Gly Gln Arg Leu  
 515 520 525  
 20  
 Thr Lys Asn Phe Glu Val Lys Glu Leu Val Cys Thr Tyr Leu Val Gly  
 530 535  
 Gln Leu Pro Tyr Gly Leu Val Ser Tyr Asp Asn Ser Asn Phe Glu Trp  
 545 550 555 560  
 25  
 Leu Asp Gln Gln Leu Gln Lys Gln Ile Gly Gly Glu Gly Leu Pro Val  
 565 570 575  
 30  
 Gly Ala Ala Pro Ser Arg Val Ala Arg Gln Gln Ser Asp Glu Glu Ala  
 580 585  
 Val Gly Gly Val Gln Gly Tyr Arg Trp Ser Gly Leu Gly Ala Ser Ile  
 595 600 605  
 35  
 Gln Ser Ala Arg Glu Gly Ala Trp His Arg Thr Gly Leu Glu Asn Met  
 610 615 620  
 40  
 Thr Thr Ala His Leu Ser Ala Phe Lys Leu Pro Asp Leu Thr Ala Thr  
 625 630 635 640  
 Tyr Gln Ala Tyr Leu Ala Ala Lys Ala Leu Trp Val Ala Tyr Gln Asn  
 645 650 655  
 45  
 Leu Met Ser Cys Ser Glu Arg Glu Gly Pro Phe Leu Gly Gly Thr Tyr  
 660 665 670  
 50  
 Ala Asn Ala Trp Glu Ala Arg Leu Ser Gln Val Asn Phe Thr Thr Lys  
 675 680 685  
 Ala Gln Glu Glu Val Phe Phe Ala Lys Asp Gly Glu Val Leu Thr Thr  
 690 695 700  
 55  
 Phe Asp Ile Lys Asn Ile Tyr Val Leu Pro Asp Leu Ser Gly Gln Thr  
 705 710 715 720  
 Ala Ile Val Gly His Phe Asp Phe Arg Ala Pro Ser Gly Lys Glu Leu  
 725 730 735

EP 2 314 309 A2

5 Leu Leu Asp Asp Ser Ala Ile Val Trp Ala Glu Gly Pro Leu Lys Ile  
 740 745 750  
 Arg Ala Glu Arg Thr Leu Arg Thr Lys Thr Thr Gln His Leu Ser His  
 755 760 765  
 10 Pro Lys Leu Gln Glu Ser Leu Pro Leu Ser Ala Thr Lys Asn Val Leu  
 770 775 780  
 Trp Lys Pro Gly Ser Gln Pro Tyr Leu Arg Ser Gln Asn Ala Ala Thr  
 785 790 795 800  
 15 Lys Ala Phe Pro Asp Pro Glu Glu Lys Ser Gln Cys His Gln Phe Leu  
 805 810 815  
 Phe Leu Pro Ser Asp Ser Val Ala Cys Gln Lys Cys Ser Asp Asn Gln  
 820 825 830  
 20 Trp Pro Asn Val Gln Lys Gly Glu Cys Ile Pro Lys Thr Leu Asp Phe  
 835 840 845  
 25 Leu Phe Tyr His Lys Pro Leu Asp Thr Ala Leu Ala Val Cys Thr Ala  
 850 855 860  
 Leu Leu Phe Leu Leu Ala Leu Ala Ile Leu Gly Ile Phe His Val Val  
 865 870 875 880  
 30 Cys Ser Cys Val Trp Val Ser Phe Ile Pro Ala His Met His Ala His  
 885 890 895  
 35 Ser Lys Asp Thr Met Ala Met Glu Val Phe Val Ile Leu Ala Ser Ala  
 900 905 910  
 Gly Gly Leu Met Ser Ser Leu Phe Phe Ser Lys Cys Tyr Ile Ile Leu  
 915 920 925  
 40 Leu His Pro Glu Lys Asn Thr Lys Asp Gln Met Phe Gly Arg His His  
 930 935 940  
 45 Arg Lys Trp Glu Lys Leu Lys  
 945  
 <210> 271  
 <211> 956  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 50  
 <400> 271  
 gccgcgctgt atggggccag cggacacttc gccccaggca ccaactgtgcc cctggccctg 60  
 ccacctggtg gcaatggctc agccacacct gacaatggca ccaccctgg ggccgagggc 120  
 55 tggcggcagt tgctgggcct actccccgag cacatggcgg agaagctgtg tgaggcctgg 180

EP 2 314 309 A2

gcctttgggc agagccacca gacgggcgtc gtggcactgg gcctactcac ctgcctgctg 240  
 5 gcaatgctgc tggctggccg catcaggctc cggaggatcg atgccttctg cacctgcctg 300  
 tgggccctgc tgctggggct gcacctggct gagcagcacc tgcaggccgc ctcgcctagc 360  
 tggctagaca cgctcaagtt cagcaccaca tctttgtgct gcctggttgg cttcacggcg 420  
 10 gctgtggcca caaggaaggc aacgggcca cggaggttcc ggccccgaag gttcttccca 480  
 ggagactctg cgggcctttt ccccaccagc cccagcttgg ccatccctca cccgagtgtc 540  
 ggaggctctc cagcgtctct gttcatcccc agcccgccca gttcctgccc cctcgccaac 600  
 caagcagctc ttccggtctc ctcgacggac ctcaccctcc tcatttgcct ggccgcctca 660  
 15 gccgggccct ctctctggga accatacctt ctctgactcg agcagactcc ggctatctgt 720  
 tcagcggtag ccgccacca tctcaggtgt ctcgatctgg gggagtttcc tgttttcaga 780  
 ttacttctct cttcttctcg gggaagctgc cctccgtcc catccttcc cagggccttc 840  
 20 cgggggcggc tcggtgggcc tccagtccgg ctctctggcc acgggaggcc ctcacagcc 900  
 tgccggtcaa cctgagggac gaagtgtgtt gtccggcacc cctggagagg cccaaa 956

25 <210> 272  
 <211> 231  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 272

30 Ala Ala Leu Tyr Gly Ala Ser Gly His Phe Ala Pro Gly Thr Thr Val  
 1 5 10  
 Pro Leu Ala Leu Pro Pro Gly Gly Asn Gly Ser Ala Thr Pro Asp Asn  
 20 25 30  
 35 Gly Thr Thr Pro Gly Ala Glu Gly Trp Arg Gln Leu Leu Gly Leu Leu  
 35 40 45  
 40 Pro Glu His Met Ala Glu Lys Leu Cys Glu Ala Trp Ala Phe Gly Gln  
 50 55 60  
 Ser His Gln Thr Gly Val Val Ala Leu Gly Leu Thr Cys Leu Leu  
 65 70 75 80  
 45 Ala Met Leu Leu Ala Gly Arg Ile Arg Leu Arg Arg Ile Asp Ala Phe  
 85 90 95  
 50 Cys Thr Cys Leu Trp Ala Leu Leu Leu Gly Leu His Leu Ala Glu Gln  
 100 105 110  
 His Leu Gln Ala Ala Ser Pro Ser Trp Leu Asp Thr Leu Lys Phe Ser  
 115 120 125  
 55 Thr Thr Ser Leu Cys Cys Leu Val Gly Phe Thr Ala Ala Val Ala Thr  
 130 135 140

EP 2 314 309 A2

5 Arg Lys Ala Thr Gly Pro Arg Arg Phe Arg Pro Arg Arg Phe Phe Pro  
 145 150 155 160

Gly Asp Ser Ala Gly Leu Phe Pro Thr Ser Pro Ser Leu Ala Ile Pro  
 165 170 175

10 His Pro Ser Val Gly Gly Ser Pro Ala Ser Leu Phe Ile Pro Ser Pro  
 180 185 190

15 Pro Ser Phe Leu Pro Leu Ala Asn Gln Ala Ala Leu Pro Val Ser Ser  
 195 200 205

Thr Asp Leu Thr Leu Leu Ile Cys Leu Ala Ala Ser Ala Gly Pro Ser  
 210 215 220

20 Leu Trp Glu Pro Tyr Pro Leu  
 225 230

25 <210> 273  
 <211> 1806  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 273  
 gaggaggcgc gcgtcgccgc cccgcgtccc gcctgcggcc cgcgcccccg gcgtcaccgc 60

30 ctctgccccg cctgccccgc tgcccgcctg cccgcctacc cgcctaccgg cctaccggcc 120

tacccccctg ccggcctgcc gtccttcac gcggagagcc atggagggag tgagcgcgct 180

gctggccccg tgccccacgg ccggcctggc cggcggcctg ggggtcacgg cgtgcgccgc 240

35 ggccggcgtg ttgctctacc ggatcgcgcg gaggatgaag ccaacgcaca cgatgggtaa 300

ctgctggttc tgcaaccagg atacgctggt gccctatggg aaccgcaact gctgggactg 360

tccccactgc gagcagtaca acggcttcca ggagaacggc gactacaaca agccgatccc 420

40 cgcccagtac ttggagcacc tgaaccacgt ggtgagcagc gcgccagcc tgcgcgaccc 480

ttcgcagccg cagcagtggg tgagcagcca agtcctgctg tgcaagaggt gcaaccacca 540

ccagaccacc aagatcaagc agctggccgc cttcgtccc cgcgaggagg gcaggtatga 600

45 cgaggaggtc gaggtgtacc ggcacacct ggagcagatg tacaagctgt gccggccgtg 660

ccaagcggct gtggagtact acatcaagca ccagaaccgc cagctgcgcg ccctgttgct 720

cagccaccag ttcaagcgcc gggaggccga ccagaccac gcacagaact tctcctccgc 780

50 cgtgaagtcc ccggtccagg tcctcctgct ccgtgccctc gccttcctgg cctgcgcctt 840

cctactgacc accgcgctgt atggggccag cggacacttc gccccaggca cactgtgcc 900

cctggccctg ccacctggtg gcaatggctc agccacacct gacaatggca ccaccctgg 960

55 ggccgagggc tggcggcagt tgctgggctt actccccgag cacatggcgg agaagctgtg 1020

tgaggcctgg gcctttgggc agagccacca gacgggcgctc gtggcactgg gcctactcac 1080

EP 2 314 309 A2

ctgcctgctg gcaatgctgc tggctggccg catcaggctc cggaggatcg atgccttctg 1140  
 cacctgcctg tgggccctgc tgctggggct gcacctggct gagcagcacc tgcaggccgc 1200  
 5 ctcgcctagc tggctagaca cgctcaagtt cagcaccaca tctttgtgct gcctggttgg 1260  
 cttcacggcg gctgtggcca caaggaaggc aacgggcccc cggaggttcc ggccccgaag 1320  
 gttcttccca ggagactctg ccggcctttt ccccaccagc cccagcttgg ccatccctca 1380  
 10 cccgagtgtc ggaggctctc cagcgtctct gttcatcccc agcccgccca gcttcctgcc 1440  
 cctcgccaac caagcagctc ttccgggtctc ctcgacggac ctcaccctcc tcatttgcct 1500  
 ggccgcctca gccgggccct ctctctggga accataacct ctctgactcg agcagactcc 1560  
 15 ggctatctgt tcagcggtag ccgcccacca tctcaggtgt ctcgatctgg gggagtttcc 1620  
 tgttttcaga ttacttctct cttcttgctg ggaagctgc ccctccgtcc catcctttcc 1680  
 cagggccttc cgggggcggc tcggtgggcc tccagtccgg ctctctggcc acgggaggcc 1740  
 20 ctcatcagcc tgccggtcaa cctgagggac gaagtgtgtt gtccggcacc cctggagagg 1800  
 cccaaa 1806

<210> 274  
 <211> 461  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 274

30 Met Glu Gly Val Ser Ala Leu Leu Ala Arg Cys Pro Thr Ala Gly Leu  
 1 5 10 15

35 Ala Gly Gly Leu Gly Val Thr Ala Cys Ala Ala Ala Gly Val Leu Leu  
 20 25 30

40 Tyr Arg Ile Ala Arg Arg Met Lys Pro Thr His Thr Met Val Asn Cys  
 35 40 45

45 Trp Phe Cys Asn Gln Asp Thr Leu Val Pro Tyr Gly Asn Arg Asn Cys  
 50 55 60

50 Trp Asp Cys Pro His Cys Glu Gln Tyr Asn Gly Phe Gln Glu Asn Gly  
 65 70 75 80

55 Asp Tyr Asn Lys Pro Ile Pro Ala Gln Tyr Leu Glu His Leu Asn His  
 85 90 95

60 Val Val Ser Ser Ala Pro Ser Leu Arg Asp Pro Ser Gln Pro Gln Gln  
 100 105 110

65 Trp Val Ser Ser Gln Val Leu Leu Cys Lys Arg Cys Asn His His Gln  
 115 120 125

70 Thr Thr Lys Ile Lys Gln Leu Ala Ala Phe Ala Pro Arg Glu Glu Gly  
 130 135 140

EP 2 314 309 A2

5 Arg Tyr Asp Glu Glu Val Glu Val Tyr Arg His His Leu Glu Gln Met  
 145 150 155 160  
 Tyr Lys Leu Cys Arg Pro Cys Gln Ala Ala Val Glu Tyr Tyr Ile Lys  
 165 170 175  
 10 His Gln Asn Arg Gln Leu Arg Ala Leu Leu Leu Ser His Gln Phe Lys  
 180 185 190  
 Arg Arg Glu Ala Asp Gln Thr His Ala Gln Asn Phe Ser Ser Ala Val  
 195 200 205  
 15 Lys Ser Pro Val Gln Val Ile Leu Leu Arg Ala Leu Ala Phe Leu Ala  
 210 215 220  
 20 Cys Ala Phe Leu Leu Thr Thr Ala Leu Tyr Gly Ala Ser Gly His Phe  
 225 230 235 240  
 Ala Pro Gly Thr Thr Val Pro Leu Ala Leu Pro Pro Gly Gly Asn Gly  
 245 250 255  
 25 Ser Ala Thr Pro Asp Asn Gly Thr Thr Pro Gly Ala Glu Gly Trp Arg  
 260 265 270  
 30 Gln Leu Leu Gly Leu Leu Pro Glu His Met Ala Glu Lys Leu Cys Glu  
 275 280 285  
 Ala Trp Ala Phe Gly Gln Ser His Gln Thr Gly Val Val Ala Leu Gly  
 290 295 300  
 35 Leu Leu Thr Cys Leu Leu Ala Met Leu Leu Ala Gly Arg Ile Arg Leu  
 305 310 315 320  
 Arg Arg Ile Asp Ala Phe Cys Thr Cys Leu Trp Ala Leu Leu Leu Gly  
 325 330 335  
 40 Leu His Leu Ala Glu Gln His Leu Gln Ala Ala Ser Pro Ser Trp Leu  
 340 345 350  
 45 Asp Thr Leu Lys Phe Ser Thr Thr Ser Leu Cys Cys Leu Val Gly Phe  
 355 360 365  
 Thr Ala Ala Val Ala Thr Arg Lys Ala Thr Gly Pro Arg Arg Phe Arg  
 370 375 380  
 50 Pro Arg Arg Phe Phe Pro Gly Asp Ser Ala Gly Leu Phe Pro Thr Ser  
 385 390 395 400  
 55 Pro Ser Leu Ala Ile Pro His Pro Ser Val Gly Gly Ser Pro Ala Ser  
 405 410 415

EP 2 314 309 A2

Leu Phe Ile Pro Ser Pro Pro Ser Phe Leu Pro Leu Ala Asn Gln Ala  
 420 425 430

5 Ala Leu Pro Val Ser Ser Thr Asp Leu Thr Leu Leu Ile Cys Leu Ala  
 435 440 445

10 Ala Ser Ala Gly Pro Ser Leu Trp Glu Pro Tyr Pro Leu  
 450 455 460

15 <210> 275  
 <211> 600  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

20 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (460)..(460)  
 <223> n

25 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (530)..(530)  
 <223> n

30 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (574)..(574)  
 <223> n

35 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (577)..(577)  
 <223> n

35 <400> 275  
 tcaagtctga cttgcatcta cactgctggc aagatgcggc tgcaagaccg catcgccacg 60  
 ttctttcttc caaaaggcat gatgctcacc acggctgcgc tgatgctctt cttcttacac 120  
 ctgggcatct tcatcagaga cgtgcacaac ttctgcatca cctaccacta tgaccacatg 180  
 agctttcact acacggtcgt cctgatgttc tcccagggtga tcagcatctg ctgggctgcc 240  
 40 atggggtcac tctatgctga gatgacagaa aacaagtacg tctgcttctc cgccctgacc 300  
 atcctgagtg agtggcagga gggggagggt gcaagagga gcggggagct ttggaaccct 360  
 gagatgtggc aaggagtagc caggaagggt tactggggct catggggggc tctgtcccc 420  
 45 gccagtgct caacggagcc atgctcttca accgcctgtn cttggagttt ctggccatcg 480  
 agtaccggga ggagcaccac tgaggcctgg ggagtcggaa cagggctaan gagggggaag 540  
 caaaaggctg cctcgggtgt ttaataaag ctgntgntta tttcaaaaa aaaaaaaaaa 600

50 <210> 276  
 <211> 174  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

55

EP 2 314 309 A2

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (128)..(128)  
 <223> any  
 5

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (151)..(151)  
 <223> any  
 10

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (166)..(166)  
 <223> any  
 15

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (167)..(167)  
 <223> any  
 20

<400> 276  
 Met Met Leu Thr Thr Ala Ala Leu Met Leu Phe Phe Leu His Leu Gly  
 1 5 10 15  
 Ile Phe Ile Arg Asp Val His Asn Phe Cys Ile Thr Tyr His Tyr Asp  
 20 25 30  
 His Met Ser Phe His Tyr Thr Val Val Leu Met Phe Ser Gln Val Ile  
 35  
 Ser Ile Cys Trp Ala Ala Met Gly Ser Leu Tyr Ala Glu Met Thr Glu  
 50 55 60  
 Asn Lys Tyr Val Cys Phe Ser Ala Leu Thr Ile Leu Ser Glu Trp Gln  
 65 70 75 80  
 Glu Gly Glu Gly Ala Arg Gly Ser Gly Glu Leu Trp Asn Pro Glu Met  
 85 90 95  
 Trp Gln Gly Val Ala Arg Glu Gly Tyr Trp Gly Ser Trp Gly Ala Leu  
 100 105 110  
 Ser Pro Ala Gln Cys Ser Thr Glu Pro Cys Ser Ser Thr Ala Cys Xaa  
 115 120 125  
 Trp Ser Phe Trp Pro Ser Ser Thr Gly Arg Ser Thr Thr Glu Ala Trp  
 130 135 140  
 Gly Val Gly Thr Gly Leu Xaa Arg Gly Lys Gln Lys Ala Ala Ser Gly  
 145 150 155 160  
 Val Leu Ile Lys Leu Xaa Xaa Ile Ser Lys Lys Lys Lys Lys  
 165 170  
 <210> 277  
 <211> 457  
 55

EP 2 314 309 A2

<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<400> 277  
 5 aaacactgca ggctacgaat cggtcattgc ataggttttc catgaatcag gaagattcag 60  
 tcctggtaaa ttcattccca ggaacatcgc tgccactgct attattctag cagctgttcc 120  
 catactccaa tgagtccagt taaacatttg ccttcttggg tcatgtaaag gtggcctgaa 180  
 10 gactgccaga agaggctgaa gaactgcca agtcatcact atacagccga ggtatgggtg 240  
 gtaacctgca tgctactcc agcctcccct gtatataaac ggcataacaa aagcaatgca 300  
 ggtgaggaca gttgtggtga acatgagcat cccgatgcacc tgaaaccaag ctgcttcacc 360  
 15 aagcaagaaa gcttttgacc aaactggctt gaagaaccgg gcaaccagta cacctatgct 420  
 aacagtagtc atccatgcca caaacattaa ggcacca 457

<210> 278  
<211> 144  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 278  
 25 Met Phe Val Ala Trp Met Thr Thr Val Ser Ile Gly Val Leu Val Ala  
 1 5 10 15  
 Arg Phe Phe Lys Pro Val Trp Ser Lys Ala Phe Leu Leu Gly Glu Ala  
 20 25 30  
 30 Ala Trp Phe Gln Val His Arg Met Leu Met Phe Thr Thr Thr Val Leu  
 35 40  
 Thr Cys Ile Ala Phe Val Met Pro Phe Ile Tyr Arg Gly Gly Trp Ser  
 50 55 60  
 Arg His Ala Gly Tyr His Pro Tyr Leu Gly Cys Ile Val Met Thr Leu  
 65 70 75 80  
 40 Ala Val Leu Gln Pro Leu Leu Ala Val Phe Arg Pro Pro Leu His Asp  
 85 90 95  
 45 Pro Arg Arg Gln Met Phe Asn Trp Thr His Trp Ser Met Gly Thr Ala  
 100 105 110  
 Ala Arg Ile Ile Ala Val Ala Ala Met Phe Leu Gly Met Asn Leu Pro  
 115 120 125  
 50 Gly Leu Asn Leu Pro Asp Ser Trp Lys Thr Tyr Ala Met Thr Asp Ser  
 130 135 140

<210> 279  
<211> 293  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

EP 2 314 309 A2

<400> 279  
 tttttttttt tttttttaag gctgaagcaa ataggaacgt atattttctca tgaatccaaa 60  
 5 gcaaagacac aggaagtgct ggcattcttt tgggtggctgg tagctcttga ccttctcttc 120  
 aaggttgcca catgccttag cagcagctca tgacttcacg ttctcaccgt attcgaaggc 180  
 aggaagcatg gagtagctgg cagctgcggt tgacacagac tgccctcgga ccccttctcc 240  
 10 gcgcagtgcg actcgcaatt gtctggagca cgttggcagc agccctcgtg ccg 293

<210> 280  
 <211> 45  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 15

<400> 280  
 Arg His Glu Gly Cys Cys Gln Arg Ala Pro Asp Asn Cys Glu Ser His  
 1 5 10 15  
 20 Cys Ala Glu Lys Gly Ser Glu Gly Ser Leu Cys Gln Thr Gln Leu Pro  
 20 25 30

Ala Thr Pro Cys Phe Leu Pro Ser Asn Thr Val Arg Thr  
 35 40 45  
 25

<210> 281  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 30

<400> 281  
 Cys Gln Lys Gln Arg Asn Trp His Gly Ile Trp Arg Leu Glu Val  
 1 5 10 15  
 35

<210> 282  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 40

<400> 282  
 Met Ala Lys Gln Gly Glu Met Asn Thr Ser Thr Ser Cys  
 1 5 10  
 45

<210> 283  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 50

<400> 283  
 Pro Lys Arg Gly Gly Arg Ala Gly Arg Glu His Ser Cys  
 1 5 10  
 55

<210> 284  
 <211> 91  
 <212> PRT

EP 2 314 309 A2

<213> Homo sapiens

<400> 284

5 Arg Phe Gln Arg Asn Thr Gly Glu Met Ser Ser Asn Ser Thr Ala Leu  
1 5 10

Ala Leu Val Arg Pro Ser Ser Ser Gly Leu Ile Asn Ser Asn Thr Asp  
20 25 30

Asn Asn Leu Ala Val Tyr Asp Leu Ser Arg Asp Ile Leu Asn Asn Phe  
35 40 45

15 Pro His Ser Ile Ala Arg Gln Lys Arg Ile Leu Val Asn Leu Ser Met  
50 55 60

Val Glu Asn Lys Leu Val Glu Leu Glu His Thr Leu Leu Ser Lys Gly  
65 70 75 80

20 Phe Arg Gly Ala Ser Pro His Arg Lys Ser Thr  
85 90

25 <210> 285

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 285

30 Cys Lys Tyr Arg Arg Phe Gln Arg Asn Thr Gly Glu Met Ser Ser  
1 5 10 15

35 <210> 286

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 286

40 Cys Lys Gly Phe Arg Gly Ala Ser Pro His Arg Lys Ser Thr  
1 5 10

45 <210> 287

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 287

50 Met Ala Cys Ile Tyr Pro Thr Thr Phe Tyr Thr Ser Leu Pro Thr Lys  
1 5 10 15

Ser Leu Asn

55 <210> 288

<211> 121

<212> PRT

EP 2 314 309 A2

<213> Homo sapiens

<400> 288

5 Ala Pro Pro Ser Cys Arg Glu Cys Tyr Gln Ser Leu His Tyr Arg Gly  
1 5 10 15

10 Glu Met Gln Gln Tyr Phe Thr Tyr His Thr His Ile Glu Arg Ser Cys  
20 25 30

Tyr Gly Asn Leu Ile Glu Glu Cys Val Glu Ser Gly Lys Ser Tyr Tyr  
35 40 45

15 Lys Val Lys Asn Leu Gly Val Cys Gly Ser Arg Asn Gly Ala Ile Cys  
50 55 60

20 Pro Arg Gly Lys Gln Trp Leu Cys Phe Thr Lys Ile Gly Gln Trp Gly  
65 70 75 80

Val Asn Thr Gln Val Leu Glu Asp Ile Lys Arg Glu Gln Ile Ile Ala  
85 90 95

25 Lys Ala Lys Ala Ser Lys Pro Thr Thr Pro Pro Glu Asn Arg Pro Arg  
100 105 110

His Phe His Ser Phe Ile Gln Lys Leu  
115 120

30

<210> 289  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

35 <400> 289

Cys Glu Asn Arg Pro Arg His Phe His Ser Phe Ile Gln Lys Leu  
1 5 10 15

40 <210> 290  
<211> 13  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 290

45 Cys Ile Tyr Pro Thr Thr Phe Tyr Thr Ser Leu Pro Thr  
1 5 10

50 <210> 291  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 291

55 Cys Lys Glu Asp Glu Leu Val Arg Asp Ser Pro Ala Arg Lys  
1 5 10

EP 2 314 309 A2

<210> 292  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 5  
 <400> 292  
 Ala Leu Gly Thr Arg Leu Ser Gln His Thr Asp Val  
 1 5 10  
 10  
 <210> 293  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 15  
 <400> 293  
 Asp Phe Asn Cys Pro Cys Leu Val His Tyr Asn  
 1 5 10  
 20  
 <210> 294  
 <211> 53  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 294  
 25  
 Ser Ser Ser Val Asp Pro Glu Lys Phe Leu Asp Phe Ala Asn Met Thr  
 1 5 10 15  
 30  
 Pro Ser Gln Val Gln Leu Phe Leu Ala Lys Val Pro Cys Lys Glu Asp  
 20 25 30  
 35  
 Glu Leu Val Arg Asp Ser Pro Ala Arg Lys Ala Val Ser Arg Tyr Leu  
 35 40 45  
 40  
 Arg Cys Leu Ser Gln  
 50  
 <210> 295  
 <211> 146  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 295  
 45  
 Arg Cys Leu Arg Pro Cys Phe Asp Gln Thr Val Phe Leu Gln Arg Arg  
 1 5 10 15  
 50  
 Tyr Trp Ser Asn Tyr Val Asp Leu Glu Gln Lys Leu Phe Asp Glu Thr  
 20 25 30  
 55  
 Cys Cys Glu His Ala Arg Asp Phe Ala His Arg Cys Val Leu His Phe  
 35 40 45  
 Phe Ala Ser Met Arg Ser Glu Leu Gln Ala Arg Gly Leu Arg Arg Gly  
 50 55 60

EP 2 314 309 A2

Asn Ala Gly Arg Arg Leu Glu Leu Pro Ala Val Pro Glu Pro Pro Glu  
 65 70 75 80  
 5 Gly Leu Asp Ser Gly Ser Gly Lys Ala His Leu Arg Ala Ile Ser Ser  
 85 90  
 Arg Glu Gln Val Asp Arg Leu Leu Ser Thr Trp Tyr Ser Ser Lys Pro  
 10 100 105 110  
 Pro Leu Asp Leu Ala Ala Ser Pro Gly Leu Cys Gly Gly Gly Leu Ser  
 15 115 120 125  
 His Arg Ala Pro Thr Leu Ala Leu Gly Thr Arg Leu Ser Gln His Thr  
 130 135 140  
 Asp Val  
 20 145  
 <210> 296  
 <211> 1035  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 25 <400> 296  
 Met Pro Cys Gly Phe Ser Pro Ser Pro Val Ala His His Leu Val Pro  
 1 5 10 15  
 30 Gly Pro Pro Asp Thr Pro Ala Gln Gln Leu Arg Cys Gly Trp Thr Val  
 20 25 30  
 Gly Gly Trp Leu Leu Ser Leu Val Arg Gly Leu Leu Pro Cys Leu Pro  
 35 35 40 45  
 Pro Gly Ala Arg Thr Ala Glu Gly Pro Ile Met Val Leu Ala Gly Pro  
 50 55 60  
 40 Leu Ala Val Ser Leu Leu Leu Pro Ser Leu Thr Leu Leu Val Ser His  
 65 70 75 80  
 Leu Ser Ser Ser Gln Asp Val Ser Ser Glu Pro Ser Ser Glu Gln Gln  
 45 85 90 95  
 Leu Cys Ala Leu Ser Lys His Pro Thr Val Ala Phe Glu Asp Leu Gln  
 100 105 110  
 50 Pro Trp Val Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Ala Arg Asp Phe Ser Gln  
 115 120 125  
 Leu Ala Leu Asp Pro Ser Gly Asn Gln Leu Ile Val Gly Ala Arg Asn  
 130 135 140  
 55

EP 2 314 309 A2

Tyr Leu Phe Arg Leu Ser Leu Ala Asn Val Ser Leu Leu Gln Ala Thr  
 145 150 155 160  
 5  
 Glu Trp Ala Ser Ser Glu Asp Thr Arg Arg Ser Cys Gln Ser Lys Gly  
 165 170 175  
 Lys Thr Glu Glu Glu Cys Gln Asn Tyr Val Arg Val Leu Ile Val Ala  
 180 185 190  
 10  
 Gly Arg Lys Val Phe Met Cys Gly Thr Asn Ala Phe Ser Pro Met Cys  
 195 200 205  
 Thr Ser Arg Gln Val Gly Asn Leu Ser Arg Thr Ile Glu Lys Ile Asn  
 210 215 220  
 15  
 Gly Val Ala Arg Cys Pro Tyr Asp Pro Arg His Asn Ser Thr Ala Val  
 225 230 235 240  
 20  
 Ile Ser Ser Gln Gly Glu Leu Tyr Ala Ala Thr Val Ile Asp Phe Ser  
 245 250 255  
 Gly Arg Asp Pro Ala Ile Tyr Arg Ser Leu Gly Ser Gly Pro Pro Leu  
 260 265 270  
 25  
 Arg Thr Ala Gln Tyr Asn Ser Lys Trp Leu Asn Glu Pro Asn Phe Val  
 275 280 285  
 30  
 Ala Ala Tyr Asp Ile Gly Leu Phe Ala Tyr Phe Phe Leu Arg Glu Asn  
 290 295 300  
 35  
 Ala Val Glu His Asp Cys Gly Arg Thr Val Tyr Ser Arg Val Ala Arg  
 305 310 315 320  
 Val Cys Lys Asn Asp Val Gly Gly Arg Phe Leu Leu Glu Asp Thr Trp  
 325 330 335  
 40  
 Thr Thr Phe Met Lys Ala Arg Leu Asn Cys Ser Arg Pro Gly Glu Val  
 340 345 350  
 45  
 Pro Phe Tyr Tyr Asn Glu Leu Gln Ser Ala Phe His Leu Pro Glu Gln  
 355 360 365  
 Asp Leu Ile Tyr Gly Val Phe Thr Thr Asn Val Asn Ser Ile Ala Ala  
 370 375 380  
 50  
 Ser Ala Val Cys Ala Phe Asn Leu Ser Ala Ile Ser Gln Ala Phe Asn  
 385 390 395 400  
 55  
 Gly Pro Phe Arg Tyr Gln Glu Asn Pro Arg Ala Ala Trp Leu Pro Ile  
 405 410 415

EP 2 314 309 A2

Ala Asn Pro Ile Pro Asn Phe Gln Cys Gly Thr Leu Pro Glu Thr Gly  
 420 425 430

5 Pro Asn Glu Asn Leu Thr Glu Arg Ser Leu Gln Asp Ala Gln Arg Leu  
 435 440 445

10 Phe Leu Met Ser Glu Ala Val Gln Pro Val Thr Pro Glu Pro Cys Val  
 450 455 460

Thr Gln Asp Ser Val Arg Phe Ser His Leu Val Val Asp Leu Val Gln  
 465 470 475 480

15 Ala Lys Asp Thr Leu Tyr His Val Leu Tyr Ile Gly Thr Glu Ser Gly  
 485 490 495

20 Thr Ile Leu Lys Ala Leu Ser Thr Ala Ser Arg Ser Leu His Gly Cys  
 500 505 510

Tyr Leu Glu Glu Leu His Val Leu Pro Pro Gly Arg Arg Glu Pro Leu  
 515 520 525

25 Arg Ser Leu Arg Ile Leu His Ser Ala Arg Ala Leu Phe Val Gly Leu  
 530 535 540

30 Arg Asp Gly Val Leu Arg Val Pro Leu Glu Arg Cys Ala Ala Tyr Arg  
 545 550 555 560

Ser Gln Gly Ala Cys Leu Gly Ala Arg Asp Pro Tyr Cys Gly Trp Asp  
 565 570 575

35 Gly Lys Gln Gln Arg Cys Ser Thr Leu Glu Asp Ser Ser Asn Met Ser  
 580 585 590

40 Leu Trp Thr Gln Asn Ile Thr Ala Cys Pro Val Arg Asn Val Thr Arg  
 595 600 605

45 Asp Gly Gly Phe Gly Pro Trp Ser Pro Trp Gln Pro Cys Glu His Leu  
 610 615 620

Asp Gly Asp Asn Ser Gly Ser Cys Leu Cys Arg Ala Arg Ser Cys Asp  
 625 630 635 640

50 Ser Pro Arg Pro Arg Cys Gly Gly Leu Asp Cys Leu Gly Pro Ala Ile  
 645 650 655

55 His Ile Ala Asn Cys Ser Arg Asn Gly Ala Trp Thr Pro Trp Ser Ser  
 660 665 670

Trp Ala Leu Cys Ser Thr Ser Cys Gly Ile Gly Phe Gln Val Arg Gln  
 675 680 685

EP 2 314 309 A2

Arg Ser Cys Ser Asn Pro Ala Pro Arg His Gly Gly Arg Ile Cys Val  
 690 695 700  
 5 Gly Lys Ser Arg Glu Glu Arg Phe Cys Asn Glu Asn Thr Pro Cys Pro  
 705 710 715 720  
 Val Pro Ile Phe Trp Ala Ser Trp Gly Ser Trp Ser Lys Cys Ser Ser  
 725 730 735  
 10 Asn Cys Gly Gly Gly Met Gln Ser Arg Arg Arg Ala Cys Glu Asn Gly  
 740 745 750  
 15 Asn Ser Cys Leu Gly Cys Gly Val Glu Phe Lys Thr Cys Asn Pro Glu  
 755 760 765  
 Gly Cys Pro Glu Val Arg Arg Asn Thr Pro Trp Thr Pro Trp Leu Pro  
 770 775 780  
 20 Val Asn Val Thr Gln Gly Gly Ala Arg Gln Glu Gln Arg Phe Arg Phe  
 785 790 795 800  
 25 Thr Cys Arg Ala Pro Leu Ala Asp Pro His Gly Leu Gln Phe Gly Arg  
 805 810 815  
 Arg Arg Thr Glu Thr Arg Thr Cys Pro Ala Asp Gly Ser Gly Ser Cys  
 820 825 830  
 30 Asp Thr Asp Ala Leu Val Glu Val Leu Leu Arg Ser Gly Ser Thr Ser  
 835 840 845  
 35 Pro His Thr Val Ser Gly Gly Trp Ala Ala Trp Gly Pro Trp Ser Ser  
 850 855 860  
 Cys Ser Arg Asp Cys Glu Leu Gly Phe Arg Val Arg Lys Arg Thr Cys  
 865 870 875 880  
 40 Thr Asn Pro Glu Pro Arg Asn Gly Gly Leu Pro Cys Val Gly Asp Ala  
 885 890 895  
 45 Ala Glu Tyr Gln Asp Cys Asn Pro Gln Ala Cys Pro Val Arg Gly Ala  
 900 905 910  
 Trp Ser Cys Trp Thr Ser Trp Ser Pro Cys Ser Ala Ser Cys Gly Gly  
 915 920 925  
 50 Gly His Tyr Gln Arg Thr Arg Ser Cys Thr Ser Pro Ala Pro Ser Pro  
 930 935 940  
 55 Gly Glu Asp Ile Cys Leu Gly Leu His Thr Glu Glu Ala Leu Cys Ala  
 945 950 955 960

EP 2 314 309 A2

Thr Gln Ala Cys Pro Glu Gly Trp Ser Pro Trp Ser Glu Trp Ser Lys  
 965 970 975  
 5  
 Cys Thr Asp Asp Gly Ala Gln Ser Arg Ser Arg His Cys Glu Glu Leu  
 980 985 990  
 10  
 Leu Pro Gly Ser Ser Ala Cys Ala Gly Asn Ser Ser Gln Ser Arg Pro  
 995 1000 1005  
 15  
 Cys Pro Tyr Ser Glu Ile Pro Val Ile Leu Pro Ala Ser Ser Met  
 1010 1015 1020  
 20  
 Glu Glu Ala Thr Asp Cys Ala Gly Phe Asn Leu Ile  
 1025 1030 1035  
 <210> 297  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 297  
 25  
 Cys Pro Tyr Asp Pro Arg His Asn Ser Thr Ala Val Ile Ser Ser Gln  
 1 5 10 15  
 <210> 298  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 298  
 30  
 Cys Pro Glu Val Arg Arg Asn Thr Pro Trp Thr  
 1 5 10  
 <210> 299  
 <211> 35  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 299  
 35  
 Glu Arg Val Trp Ser Asp Asp His Lys Asp Phe Asp Cys Asn Thr Arg  
 1 5 10 15  
 40  
 Gln Pro Gly Cys Ser Asn Val Cys Phe Asp Glu Phe Phe Pro Val Ser  
 20 25 30  
 45  
 His Val Arg  
 35  
 50  
 <210> 300  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 300  
 55

EP 2 314 309 A2

His Ser Phe Tyr Pro Lys Tyr Ile Leu Pro Pro Val Val Lys Cys His  
 1 5 10 15

5 Ala Asp Pro Cys Pro Asn Ile Val Asp Cys Phe Ile Ser Lys Pro Ser  
 20 25 30

Glu Lys Asn Ile Phe Thr  
 35

10

<210> 301  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

15

<400> 301

Cys Leu Pro Asp Arg Pro Arg Asp His Val Lys Lys Thr Ile Leu  
 1 5 10 15

20

<210> 302  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

25

<400> 302

Glu Arg Val Trp Ser Asp Asp His Lys Asp Phe Asp Cys  
 1 5 10

30

<210> 303  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 303

35

Asn Asn Asp Val Ser Cys Asp His Pro Ser Asn Thr Val Pro Ser Gly  
 1 5 10 15

Ser Asn Gln Asp Leu Gly Ala Gly Ala Gly Glu Asp Ala Arg Ser Asp  
 20 25 30

40

Asp Ser Ser Ser Arg Ile  
 35

45

<210> 304  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 304

50

Cys Asp His Pro Ser Asn Thr Val Pro Ser Gly Ser Asn Gln Asp  
 1 5 10 15

55

<210> 305  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

EP 2 314 309 A2

<400> 305

Cys Val Pro His Ser Arg Ser Arg Gly Pro Asn Leu  
1 5 10

<210> 306

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 306

Cys Glu Leu Ser Gln Thr Pro His Pro His Ser Arg  
1 5 10

<210> 307

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 307

Cys Leu Asp Ser Ala Gly Asn Asn Ala Gly Ile Gln Trp Gly  
1 5 10

<210> 308

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 308

Cys Asn Arg Val Ser Lys Asn Pro Glu Met Leu Gln Thr Gly  
1 5 10

<210> 309

<211> 2115

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 309

atgCGtatat gttatgaatg ccaaaatgaa agaacattgt ggcgatgtgt ttcccaggat 60

ggggctgact acagtgtggg cgtgtgtgtc cctgattcct gtgctgaaga ggatgtgact 120

ctgatgtctc ggctggatac ttttaagattc agaaatactt catttttggc cccttcctc 180

tttcttttta caataaattc ttctccttg tctggtgagg gtgtgaccag atgtgctgct 240

ggaaagatcc ccctggacac atttgctgcc gtatgtctgt tcatcacctt gctgggtctc 300

atcctccctc cggctggaac agtctgctg gcagctaggg aatgggggtc agcctgcagg 360

acatcgcggg aacacgggga acctctggcc acttacggga gtctgccact gagcgaggcg 420

gagagcaatg aacaaagaag cagaatccca cggacacact gccgggcaca tctcctcctg 480

tcagcagcct ccagcagagg aaaaaggttt ctaggagccg tggctcatgc tctggagtgc 540

tttcttggc agaagaatgt gccagccatc tggactacaa aggcaccagg tggcacctgc 600

tctgcactga atggcattcg tgtcttgagt cttctttgga tcatctcggg acacaccagt 660

EP 2 314 309 A2

5 cagatgactg catggctgtc tttgggatgg aaagatggag ggcacgaaag gccactggtc 720  
 atgtctgggc catcagtggg aatcggagac accagagaag ccacgagtgg ttggttaagt 780  
 10 gcaagttcgt ttttaaagat gcatcagaat tcagacaaag gaataacccc caaaggcata 840  
 ctcaataact ttctcagtca cctggtaagg ttgcagcctc ttcacctgta ttcaatgtgc 900  
 ttgttgggtg gactgttctc tcttgttccc tggggacctg tctgggaaat gcccaaattc 960  
 15 cactgggata actgccggca agcatgggtg acgaatctgc tgttgctaaa taactttgtg 1020  
 tcggtcaaga atgcgtgcaa tggctggacc tggtagcttg ccaatgactt ccagttccac 1080  
 ctaccacac cagtgattat cttcatccat gtaaagagta cacagatcct catcctcctt 1140  
 20 ggggcatgc tgttcttggc atctttcaca gccactgctc tgatcacctt ggcatataaa 1200  
 cttcctgtcg tggctccatc agaaaccagg acttcccggg gagggctgct gaatgccagg 1260  
 ctgttcaccc tgtgcccttt ggttcatgga aaaagtgggt atgaaacttt tggctctggat 1320  
 25 gggaaagctg attgccttct tgcttccaaa cttctgaacc tttcaacctg cactggaaat 1380  
 gaacaagtgt gccctaaatg tacctttggg cttgctgatt attccaatgg acatctcagg 1440  
 gatttggatt ccctttgcca tgtccagatc aaacataaca ttttggtta tttccttgta 1500  
 30 tttttcagtg aagaggcgat tgtattgtat ttcgtggagt actacacaaa gccctactgc 1560  
 cgatttgggc cagttcttgt gggcctcttt ctgagcattt acatgcacca aaaccaccag 1620  
 gaaaacattc tcagaaccaa gctgcagctc tctaccaagc cctccaccgg acctgtggg 1680  
 35 cggcggctgt gggctgagtc ctctttgcgt gccacggagg atatggagg atggaagcgg 1740  
 ctccaggctt tgctgtcggg ttcacaccct gttcctttaa aggtgacaaa tcgaacacac 1800  
 aggagagcca agcagataaa aggcttcaat ggaaaagaat cttctccagg tctggtgaac 1860  
 40 cgtgtgcttt cttgggacat ctggagtttc ctgtccagca tcagttatgc tcgctacttg 1920  
 gtgcatccga ttctgatcat cctttacaat ggccttcagg aaacacttat tcaccacact 1980  
 gacaccaaca tgttctatct tttctctgga caccgtgtgc tgacctcgt cactgggctg 2040  
 gccctgacgc tgttcattga gaaaccatgt caggaactga agcagcacct gctgggcat 2100  
 45 gaatgttctg gttaa 2115

45 <210> 310  
 <211> 704  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

400> 310

50 Met Arg Ile Cys Tyr Glu Cys Gln Asn Glu Arg Thr Leu Trp Arg Cys  
 1 5 10 15

Val Ser Gln Asp Gly Ala Asp Tyr Ser Val Gly Val Cys Val Pro Asp  
 20 25 30

55 Ser Cys Ala Glu Glu Asp Val Thr Leu Met Ser Arg Leu Asp Thr Leu  
 35 40 45

EP 2 314 309 A2

5 Arg Phe Arg Asn Thr Ser Phe Leu Ala Pro Ser Leu Phe Leu Phe Thr  
 50 55 60  
 10 Ile Asn Ser Ser Ser Leu Ser Gly Gly Ser Val Thr Arg Cys Ala Ala  
 65 70 75 80  
 15 Gly Lys Ile Pro Leu Asp Thr Phe Ala Ala Val Cys Leu Phe Ile Thr  
 85 90 95  
 20 Leu Leu Gly Leu Ile Leu Pro Pro Ala Gly Thr Val Cys Val Ala Ala  
 100 105 110  
 25 Arg Glu Trp Gly Ser Ala Cys Arg Thr Ser Arg Glu His Gly Glu Pro  
 115 120 125  
 30 Leu Ala Thr Tyr Gly Ser Leu Pro Leu Ser Glu Ala Glu Ser Asn Glu  
 130 135 140  
 35 Gln Arg Ser Arg Ile Pro Arg Thr His Cys Arg Ala His Leu Leu Leu  
 145 150 155 160  
 40 Ser Ala Ala Ser Ser Arg Gly Lys Arg Phe Leu Gly Ala Val Ala His  
 165 170 175  
 45 Ala Leu Glu Cys Phe Ser Trp Gln Lys Asn Val Pro Ala Ile Trp Thr  
 180 185 190  
 50 Thr Lys Ala Pro Gly Gly Thr Cys Ser Ala Leu Asn Gly Ile Arg Val  
 195 200 205  
 55 Leu Ser Leu Leu Trp Ile Ile Ser Gly His Thr Ser Gln Met Thr Ala  
 210 215 220  
 60 Trp Leu Ser Leu Gly Trp Lys Asp Gly Gly His Glu Arg Pro Leu Val  
 225 230 235 240  
 65 Met Ser Gly Pro Ser Val Gly Ile Gly Asp Thr Arg Glu Ala Thr Ser  
 245 250 255  
 70 Gly Trp Leu Ser Ala Ser Ser Phe Leu Lys Met His Gln Asn Ser Asp  
 260 265 270  
 75 Lys Gly Ile Thr Pro Lys Gly Ile Leu Arg Tyr Phe Leu Ser His Leu  
 275 280 285  
 80 Val Arg Leu Gln Pro Leu His Leu Tyr Ser Met Cys Leu Leu Val Gly  
 290 295 300  
 85 Leu Phe Ser Leu Val Pro Trp Gly Pro Val Trp Glu Met Pro Lys Phe  
 305 310 315 320

EP 2 314 309 A2

5 His Trp Asp Asn Cys Arg Gln Ala Trp Trp Thr Asn Leu Leu Leu Leu  
 325 330 335  
 10 Asn Asn Phe Val Ser Val Lys Asn Ala Cys Asn Gly Trp Thr Trp Tyr  
 340 345 350  
 15 Leu Ala Asn Asp Phe Gln Phe His Leu Thr Thr Pro Val Ile Ile Phe  
 355 360 365  
 20 Ile His Val Lys Ser Thr Gln Ile Leu Ile Leu Leu Gly Ala Met Leu  
 370 375 380  
 25 Phe Leu Ala Ser Phe Thr Ala Thr Ala Leu Ile Thr Leu Ala Tyr Lys  
 385 390 395  
 30 Leu Pro Val Val Ala Pro Ser Glu Thr Arg Thr Ser Arg Gly Gly Leu  
 405 410 415  
 35 Leu Asn Ala Arg Leu Phe Thr Leu Cys Pro Leu Val His Gly Lys Ser  
 420 425 430  
 40 Gly Tyr Glu Thr Phe Gly Leu Asp Gly Lys Ala Asp Cys Leu Leu Ala  
 435 440 445  
 45 Ser Lys Leu Leu Asn Leu Ser Thr Cys Thr Gly Asn Glu Gln Val Cys  
 450 455 460  
 50 Pro Lys Cys Thr Phe Gly Leu Ala Asp Tyr Ser Asn Gly His Leu Arg  
 465 470 475 480  
 55 Asp Leu Asp Ser Leu Cys His Val Gln Ile Lys His Asn Ile Leu Ala  
 485 490 495  
 60 Tyr Phe Leu Val Phe Phe Ser Glu Glu Ala Ile Val Leu Tyr Phe Val  
 500 505 510  
 65 Glu Tyr Tyr Thr Lys Pro Tyr Cys Arg Phe Gly Pro Val Leu Val Gly  
 515 520 525  
 70 Leu Phe Leu Ser Ile Tyr Met His Gln Asn His Gln Glu Asn Ile Leu  
 530 535 540  
 75 Arg Thr Lys Leu Gln Leu Ser Thr Lys Pro Ser Thr Gly Pro Cys Gly  
 545 550 555 560  
 80 Arg Arg Leu Trp Ala Glu Ser Ser Leu Arg Ala Thr Glu Asp Met Glu  
 565 570 575  
 85 Val Trp Lys Arg Leu Gln Ala Leu Leu Ser Gly Ser His Pro Val Pro  
 580 585 590

EP 2 314 309 A2

5 Leu Lys Val Thr Asn Arg Thr His Arg Arg Ala Lys Gln Ile Lys Gly  
 595 600 605  
 Phe Asn Gly Lys Glu Ser Ser Pro Gly Leu Val Asn Arg Val Leu Ser  
 610 615 620  
 10 Trp Asp Ile Trp Ser Phe Leu Ser Ser Ile Ser Tyr Ala Arg Tyr Leu  
 625 630 635 640  
 Val His Pro Ile Leu Ile Ile Leu Tyr Asn Gly Leu Gln Glu Thr Leu  
 645 650 655  
 15 Ile His His Thr Asp Thr Asn Met Phe Tyr Leu Phe Ser Gly His Arg  
 660 665 670  
 Val Leu Thr Phe Val Thr Gly Leu Ala Leu Thr Leu Phe Ile Glu Lys  
 675 680 685  
 20 Pro Cys Gln Glu Leu Lys Gln His Leu Leu Gly His Glu Cys Ser Gly  
 690 695 700  
 25 <210> 311  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz  
 <220>  
 <223> oligonukleotid  
 30 <400> 311  
 aaccgtgtgc tttcttgga c 21  
 35 <210> 312  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> künstliche Sequenz  
 <220>  
 <223> oligonukleotid  
 40 <400> 312  
 acattcatgg cccagcagg 19  
 45 <210> 313  
 <211> 1672  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 313  
 gcctgtccct gccttaagtg cctactggat cccgggagcc tgggctgggg cctgggcact 60  
 50 gcttcctcct tggcccctca ggcccttgga agcagagaga gaacctcttg cagatcccag 120  
 gctcgtcccc agcacagcag acaccaggaa ggtggccaga gcctcactga gccgaaccga 180  
 cggccgccta cccaccagg ctggagccat ggataaattc cgcattgctct tccagcactt 240  
 55

EP 2 314 309 A2

5 ccagtcaagc tcggagtcgg tgatgaatgg catctgcctg ctgctggctg cggtcaccgt 300  
 caagctgtac tcctcctttg acttcaactg tccctgcctg gtgcaactaca atgcaactcta 360  
 10 cggcctgggc ctgctgctga cgccccgct cgccctgttt ctctgcggcc tcctcgccaa 420  
 cccagcagctc gtggatgatg tcgaggagtg ggcgccggcc gcagggcacc ggaggaagga 480  
 cccaggcacac atcaggtaca tgtgctcctc tgtgctgcag agggcgctgg ccgccccctt 540  
 15 ggtctggatc ctgctggccc tccttgacgg gaagtgcttc gtgtgtgcct tcagcagctc 600  
 tgtggaccct gagaagtttc tggactttgc caacatgacc cccagccagg tacagctctt 660  
 cctggccaag gttccctgca aggaggatga gctggtcagg gatagccctg ctcggaaggc 720  
 20 agtgtctcgc tacctgcggt gcctgtcaca ggccatcggc tggagcgtca ccctgctgct 780  
 gatcatcgcg gccttcctgg cccgctgctt gaggccctgc ttcgaccaga cagtcttctt 840  
 gcagcgcaga tactggagca actacgtgga cctggagcag aagctcttcg acgagacctg 900  
 25 ctgtgagcat gcgcgggact tcgcgaccg ctgctgctg cacttctttg ccagcatgcg 960  
 gagtgagctg caggcgcggg ggctgcgccc gggcaatgca ggcaggagac tcgagctccc 1020  
 cgcagtgctt gagcccccg cagtgcctga gccccagaa ggctggata gtggaagtgg 1080  
 30 gaaggccac ctgctgcaaa tctccagccg ggagcaggtg gaccgcctcc taagcacgtg 1140  
 gtactccagc aagccgccgc tggacctggc tgcattcccc gggctctgcg ggggtggcct 1200  
 tagccaccgc gcccctacct tggcactggg caccgaggtg tcacaacaca ccgacgtgta 1260  
 35 gggctcctggc caggcttgaa gcggcagtg tgcaggtga aatgccgcgc tgacaaagt 1320  
 ctggagtctt tccaggccgt ggggacccca cggcaggcac cctaagtctt gttagcctcc 1380  
 tttttaaagt agcccaatct ctgcctagtt tctgggtgtg gcctccagcg cgcttcacag 1440  
 40 actttaatgt ggactcgggt caccgagggc cttgttaaata acaggttcag acagtgtagc 1500  
 caggaccgag tctgagattc tgcattttaa acaagctcct ggaggctgat gtgctttttg 1560  
 tcagtgaacc aaactttgag tagcaagaat ctaagtaaata ctgccatggg ttctgggttc 1620  
 tagatgtcaa ttctaaataa taataatgac cttaaaaaaa aaaaaaaaaa aa 1672

<210> 314  
 <211> 350  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 314

Met Asp Lys Phe Arg Met Leu Phe Gln His Phe Gln Ser Ser Ser Glu  
 1 5 10 15

50 Ser Val Met Asn Gly Ile Cys Leu Leu Ala Ala Val Thr Val Lys  
 20 25 30

Leu Tyr Ser Ser Phe Asp Phe Asn Cys Pro Cys Leu Val His Tyr Asn  
 35 40 45

55

EP 2 314 309 A2

Ala Leu Tyr Gly Leu Gly Leu Leu Leu Thr Pro Pro Leu Ala Leu Phe  
50 55 60

5  
Leu Cys Gly Leu Leu Ala Asn Arg Gln Ser Val Val Met Val Glu Glu  
65 70 75 80

10  
Trp Arg Arg Pro Ala Gly His Arg Arg Lys Asp Pro Gly Ile Ile Arg  
85 90 95

15  
Tyr Met Cys Ser Ser Val Leu Gln Arg Ala Leu Ala Ala Pro Leu Val  
100 105 110

20  
Trp Ile Leu Leu Ala Leu Leu Asp Gly Lys Cys Phe Val Cys Ala Phe  
115 120 125

25  
Ser Ser Ser Val Asp Pro Glu Lys Phe Leu Asp Phe Ala Asn Met Thr  
130 135 140

30  
Pro Ser Gln Val Gln Leu Phe Leu Ala Lys Val Pro Cys Lys Glu Asp  
145 150 155 160

35  
Glu Leu Val Arg Asp Ser Pro Ala Arg Lys Ala Val Ser Arg Tyr Leu  
165 170 175

40  
Arg Cys Leu Ser Gln Ala Ile Gly Trp Ser Val Thr Leu Leu Leu Ile  
180 185 190

45  
Ile Ala Ala Phe Leu Ala Arg Cys Leu Arg Pro Cys Phe Asp Gln Thr  
195 200 205

50  
Val Phe Leu Gln Arg Arg Tyr Trp Ser Asn Tyr Val Asp Leu Glu Gln  
210 215 220

55  
Lys Leu Phe Asp Glu Thr Cys Cys Glu His Ala Arg Asp Phe Ala His  
225 230 235 240

Arg Cys Val Leu His Phe Phe Ala Ser Met Arg Ser Glu Leu Gln Ala  
245 250 255

Arg Gly Leu Arg Arg Gly Asn Ala Gly Arg Arg Leu Glu Leu Pro Ala  
260 265 270

Val Pro Glu Pro Pro Ala Val Pro Glu Pro Pro Glu Gly Leu Asp Ser  
275 280 285

Gly Ser Gly Lys Ala His Leu Arg Ala Ile Ser Ser Arg Glu Gln Val  
290 295 300

Asp Arg Leu Leu Ser Thr Trp Tyr Ser Ser Lys Pro Pro Leu Asp Leu  
305 310 315 320

Ala Ala Ser Pro Gly Leu Cys Gly Gly Gly Leu Ser His Arg Ala Pro  
 325 330 335

Thr Leu Ala Leu Gly Thr Arg Leu Ser Gln His Thr Asp Val  
 340 345 350

## Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung umfassend einen oder mehrerer Bestandteile, die aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus:

- (i) einem Tumor-assoziierten Antigen oder einem Teil davon,
- (ii) einer Nukleinsäure, die für ein Tumor-assoziiertes Antigen oder einen Teil davon kodiert,
- (iii) einem Antikörper, der an ein Tumor-assoziiertes Antigen oder einen Teil davon bindet,
- (iv) einer Antisense-Nukleinsäure, die spezifisch mit einer Nukleinsäure, die für ein Tumor-assoziiertes Antigen kodiert, hybridisiert,
- (v) einer Wirtszelle, die ein Tumor-assoziiertes Antigen oder einen Teil davon exprimiert, und
- (vi) isolierten Komplexen zwischen einem Tumor-assoziierten Antigen oder einem Teil davon und einem HLA-Molekül,

wobei das Tumor-assoziierte Antigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus:

- (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 313, 17, 13, 1, 5, 9, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon,
- (b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,
- (c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist und
- (d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

2. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei die Wirtszelle das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon sekretiert, auf der Oberfläche exprimiert oder ein HLA-Molekül exprimiert, das an das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon bindet.

3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2 zur Behandlung einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines Tumorassoziierten Antigens auszeichnet.

4. Verfahren zur Diagnose einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet, umfassend

- (i) den Nachweis einer Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, oder eines Teils davon, und/oder
- (ii) den Nachweis des Tumor-assoziierten Antigens oder eines Teils davon, und/oder
- (iii) den Nachweis eines Antikörpers gegen das Tumor-assoziierte Antigen oder eines Teils davon und/oder
- (iv) den Nachweis von cytotoxischen oder Helfer-T-Lymphozyten, die für das Tumorassoziierte Antigen oder einen Teil davon spezifisch sind,

in einer aus einem Patienten isolierten biologischen Probe,

wobei das Tumor-assoziierte Antigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus:

- (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend

## EP 2 314 309 A2

aus SEQ ID NOs: 313, 17, 13, 1, 5, 9, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon,

- 5 (b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,  
(c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist und  
(d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

- 10 5. Verfahren zur Bestimmung der Regression, des Verlaufs oder des Ausbruchs einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines Tumorassoziierten Antigens auszeichnet, umfassend die Überwachung einer Probe aus einem Patienten, der die Erkrankung aufweist oder in Verdacht steht, an der Erkrankung zu erkranken, in Bezug auf einen oder mehrere Parameter, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:

- 15 (i) der Menge der Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, oder eines Teils davon,  
(ii) der Menge des Tumor-assoziierten Antigens oder eines Teils davon,  
(iii) der Menge an Antikörpern, die an das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon binden, und  
(iv) der Menge an cytolytischen oder Cytokin-ausschüttenden T-Zellen, die für einen Komplex zwischen dem Tumor-assoziierten Antigen oder einem Teil davon und einem MHC-Molekül spezifisch sind,

20 wobei das Tumor-assoziierte Antigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus:

25 (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 313, 17, 13, 1, 5, 9, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon,

- 30 (b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,  
(c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist und  
(d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

6. Antikörper, der spezifisch an ein Protein oder Polypeptid oder an einen Teil davon bindet, wobei das Protein oder Polypeptid von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus:

35 (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 313, 17, 13, 1, 5, 9, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon,

- 40 (b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,  
(c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist und  
(d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

- 45 7. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder Antikörper nach Anspruch 6, wobei der Antikörper mit einem therapeutischen oder diagnostischen Mittel gekoppelt ist.

- 50 8. Antikörper nach Anspruch 7 zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung, Diagnose oder Überwachung einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet, wobei das Verfahren die Verabreichung des Antikörpers umfasst und das Tumor-assoziierte Antigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus:

55 (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 313, 17, 13, 1, 5, 9, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon,

- (b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,  
(c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist und

## EP 2 314 309 A2

(d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

5 9. Antikörper nach Anspruch 7 zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung Diagnose oder Überwachung eines metastasierenden Tumors, der sich durch die Expression oder abnormale Expression eines Tumorantigens auszeichnet, wobei das Verfahren die Verabreichung des Antikörpers umfasst, der Antikörper an das Tumorantigen oder einen Teil davon bindet und das Tumorantigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus:

10 (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 313, 17, 13, 1, 5, 9, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon,

15 (b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,

(c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist und

(d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

20 10. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 7 oder Antikörper nach einem der Ansprüche 6 bis 9, wobei der Antikörper ein monoklonaler, chimärer oder humanisierter Antikörper oder ein Fragment eines Antikörpers ist.

25 11. Cytolytische oder Cytokine-ausschüttende T-Zellen zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung eines Patienten mit einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet, umfassend:

(i) die Entfernung einer Probe mit immunreaktiven Zellen aus dem Patienten,

(ii) die Kontaktierung der Probe mit einer Wirtszelle, die das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon exprimiert, unter Bedingungen, die eine Produktion cytolytischer oder Cytokine-ausschüttender T-Zellen gegen das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon begünstigen, und

30 (iii) das Einbringen der cytolytischen oder Cytokine-ausschüttenden T-Zellen in den Patienten in einer Menge, die geeignet ist, Zellen zu lysieren, die das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon exprimieren, wobei das Tumor-assoziierte Antigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus:

35 (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 313, 17, 13, 1, 5, 9, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon,

40 (b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,

(c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist und

(d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

45 12. Cytolytische oder Cytokine-ausschüttende T-Zellen nach Anspruch 11, wobei die Wirtszelle ein HLA-Molekül rekombinant oder endogen exprimiert, das an das Tumorassoziierte Antigen oder einen Teil davon bindet.

50 13. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 3, Verfahren nach Anspruch 4 oder 5, Antikörper nach einem der Ansprüche 8 bis 10, oder cytolytische oder Cytokine-ausschüttende T-Zellen nach Anspruch 11 oder 12, wobei die Erkrankung Krebs ist.

55 14. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 3, Verfahren nach Anspruch 4 oder 5, Antikörper nach einem der Ansprüche 8 bis 10, oder cytolytische oder Cytokine-ausschüttende T-Zellen nach Anspruch 11 oder 12, wobei die Erkrankung ein Colon-, Rektal-, Nieren-, Nebennieren-, Brust-, Prostata-, Gebärmutter-, Ovarial-, Endometrial-, Speiseröhren-, Blut-, Leber-, Pankreas-, Haut-, Gehirn- oder Lungenkrebs, ein Lymphom oder Neuroblastom, ein Lungen-, Brust-, Prostata-, Colontumor, Nierenzell-, Zervix-, Colon- oder Mammakarzinom oder Metastasen der vorstehenden Krebsarten oder Tumore ist.

15. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, 7, 10, 13 und 14, Verfahren nach einem

## EP 2 314 309 A2

der Ansprüche 4, 5, 13 und 14, Antikörper nach einem der Ansprüche 6 bis 10, 13 und 14, oder cytolytische oder Cytokine-ausschüttende T-Zellen nach einem der Ansprüche 11 bis 14, wobei das Protein oder Polypeptid oder das Tumorassoziierte Antigen eine Aminosäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 314, 18, 291, 292, 293, 294, 295, 14, 2, 6, 10, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228, 232, 236, 240, 244, 248, 252, 256, 260, 264, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280 bis 290, 296 bis 308, 310 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon.

**16.** Nukleinsäure, die für ein Protein oder Polypeptid kodiert, das eine Aminosäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 314, 18, 291, 292, 293, 294, 295, 14, 2, 6, 10, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228, 232, 236, 240, 244, 248, 252, 256, 260, 264, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280 bis 290, 296 bis 308, 310 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon.

**17.** Nukleinsäure nach Anspruch 16, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus:

(a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 313, 17, 13, 1, 5, 9, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon,

(b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,

(c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist und

(d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

**18.** Wirtszelle, die eine Nukleinsäure nach Anspruch 16 oder 17 umfasst.

**19.** Protein oder Polypeptid, das von einer Nukleinsäure nach Anspruch 16 oder 17 kodiert wird, oder ein immunogenes Fragment des Proteins oder Polypeptids.

**20.** Protein oder Polypeptid, das eine Aminosäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 314, 18, 291, 292, 293, 294, 295, 14, 2, 6, 10, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228, 232, 236, 240, 244, 248, 252, 256, 260, 264, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280 bis 290, 296 bis 308, 310 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon, oder ein immunogenes Fragment des Proteins oder Polypeptids.

**21.** Kit zum Nachweis der Expression oder abnormalen Expression eines Tumorassoziierten Antigens, umfassend Mittel zum Nachweis

(i) der Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, oder eines Teils davon,

(ii) des Tumor-assoziierten Antigens oder eines Teils davon,

(iii) von Antikörpern, die an das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon binden, und/oder

(iv) von T-Zellen, die für einen Komplex zwischen dem Tumor-assoziierten Antigen oder einem Teil davon und einem MHC-Molekül spezifisch sind,

wobei das Tumor-assoziierte Antigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus:

(a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 313, 17, 13, 1, 5, 9, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon,

(b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,

(c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist und

## EP 2 314 309 A2

(d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

5 22. Pharmazeutische Zusammensetzung, die RNA Interferenz (RNAi) umfasst, die die Expression oder Aktivität der Tumorantigene gemäß SEQ ID NOs: 314, 18, 291, 292, 293, 294, 295, 14, 2, 6, 10, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228, 232, 236, 240, 244, 248, 252, 256, 260, 264, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280 bis 290, 296 bis 308, 310 des Sequenzprotokolls hemmt.

10 23. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 22, wobei die RNAi eine short hairpin Struktur (shRNA) enthält.

15

20

25

30

35


40

45

50

55

# Abb. 1



	Testis
	Plazenta
	Gehirn
	Lunge
	Mamma
	Kolon
	Leber
	Magen
	Niere
	Prostata
	Pankreas
	Muskel
	Ovar
	Uterus
	Haut
	Lymphknoten
	Milz
	PBMCs
	PBMCs act.

Abb. 2

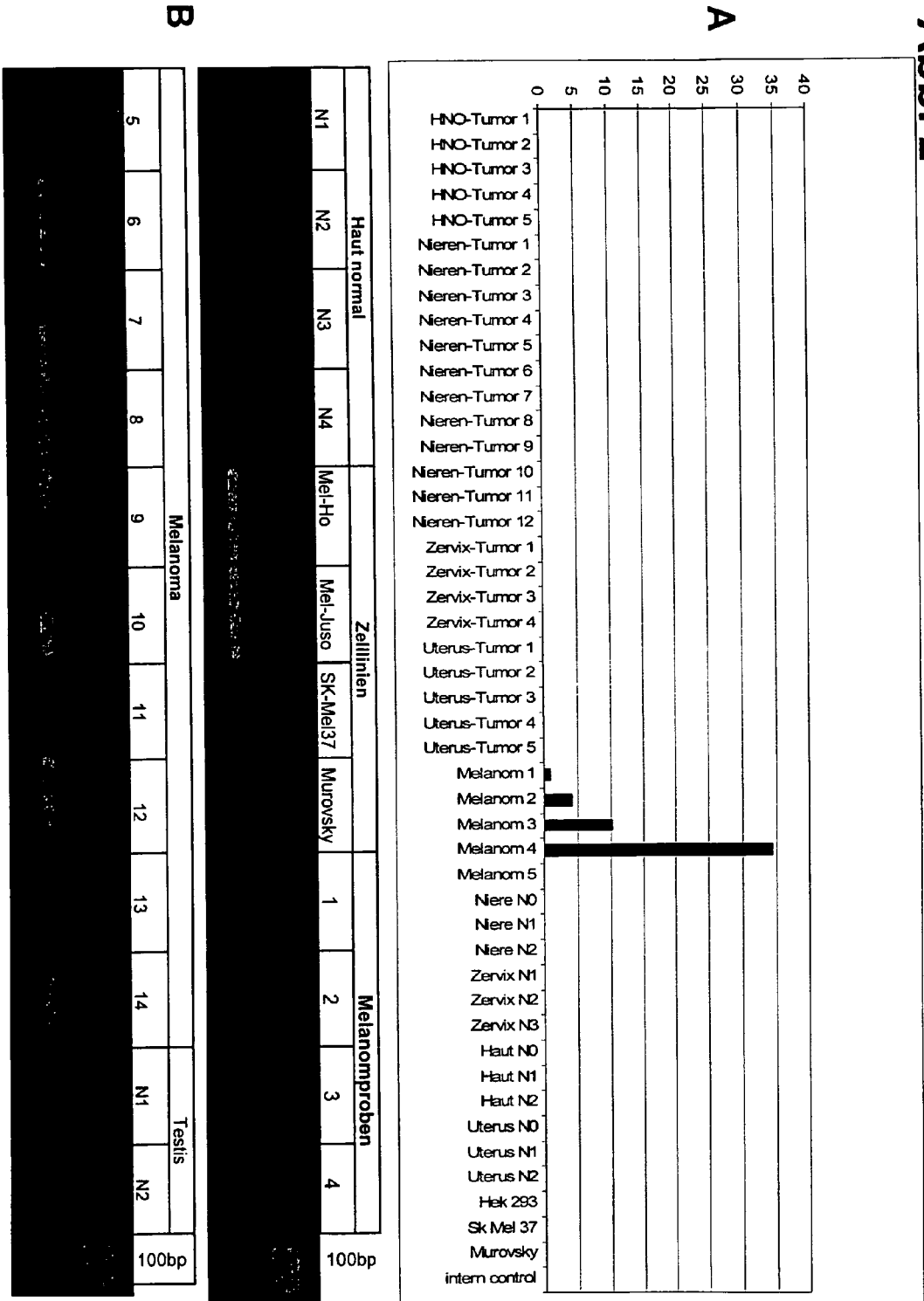
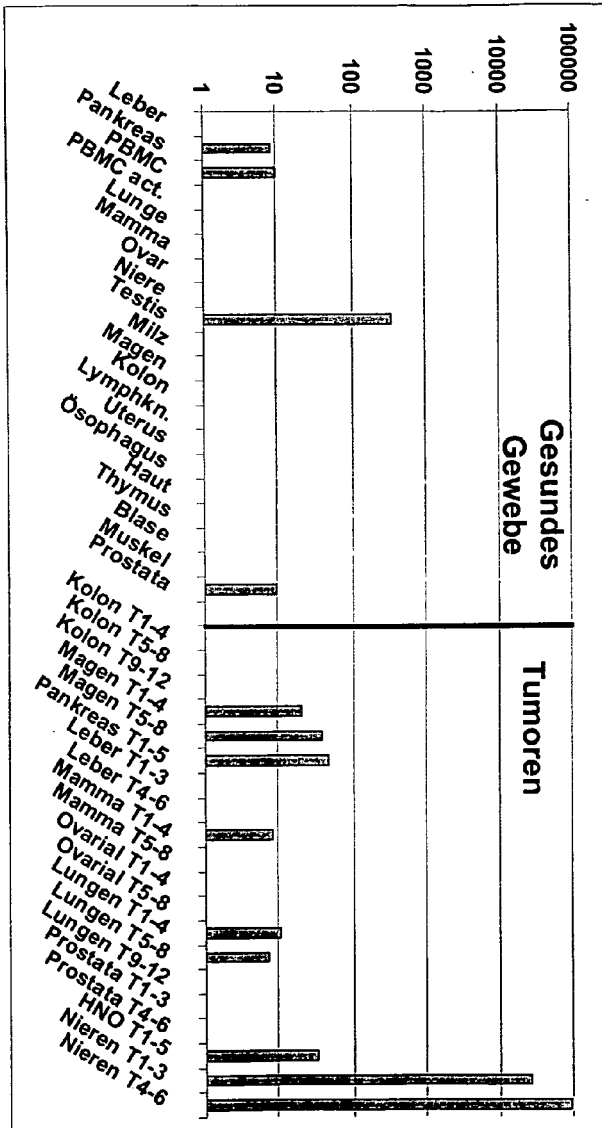


Abb. 3

A

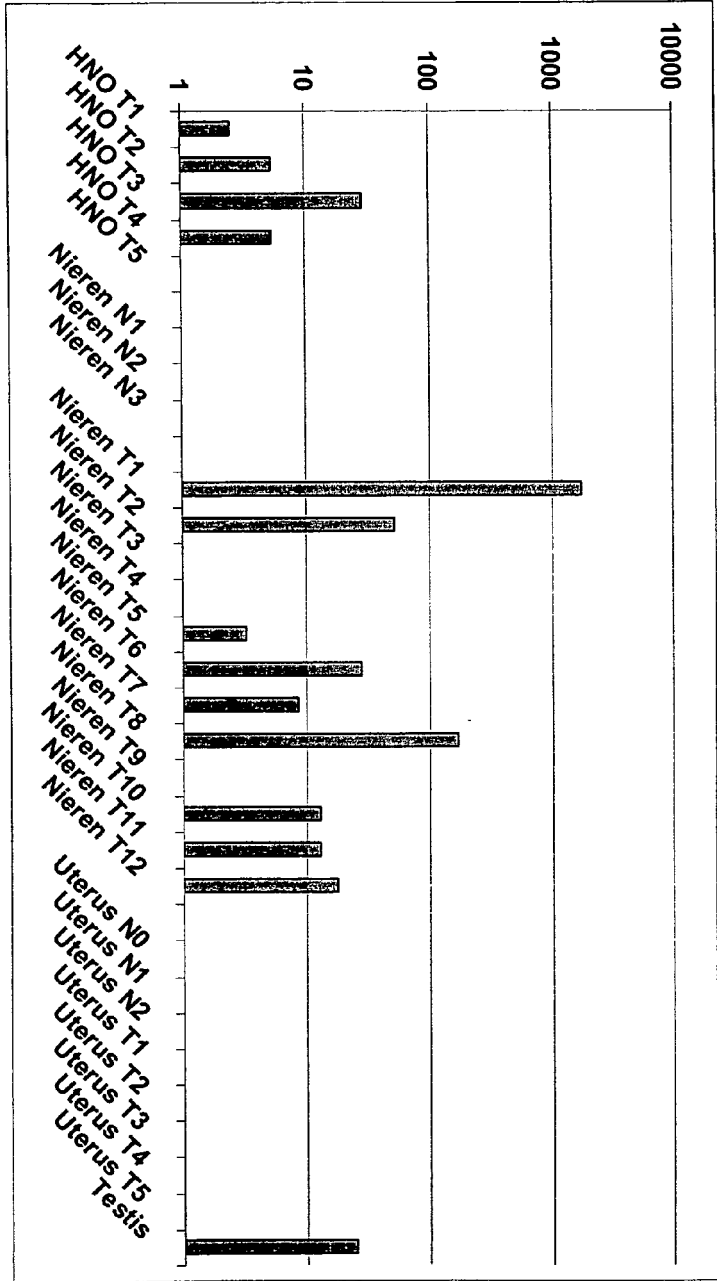


B

Sample ID	Sample Description	Sample Description	Sample ID
1	Leerkontrolle	Leber	1
2	Kolon Ca	Pankreas	2
3	Kolon Ca	PBMC	3
4	Kolon Ca	PBMC akt.	4
5	Magen Ca	Lunge	5
6	Magen Ca	Brustdrüse	6
7	Pankreas Ca	ovar	7
8	Leber Ca	Niere	8
9	Leber Ca	Testis	9
10	Mamma Ca	Milz	10
11	Mamma Ca	Magen	11
12	Ovar Ca	Kolon	12
13	Ovar Ca	Lymphkn.	13
14	Lungen Ca	Uterus	14
15	Lungen Ca	Osophagus	15
16	Lungen Ca	Haut	16
17	Prostata Ca	Thymus	17
18	Prostata Ca	Blase	18
19	HNO Ca	Muskel	19
20	Nieren Ca	Prostata	20
21	Nieren Ca		
22	gen. DNA		

Abb. 4

A



B

HNO T					Nieren T												Nieren N			Uterus T					Uterus N		
1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	N1	N2	N3	1	2	3	4	5	N0	N1	N2
[REDACTED]					[REDACTED]												[REDACTED]			[REDACTED]					[REDACTED]		

Abb. 5a

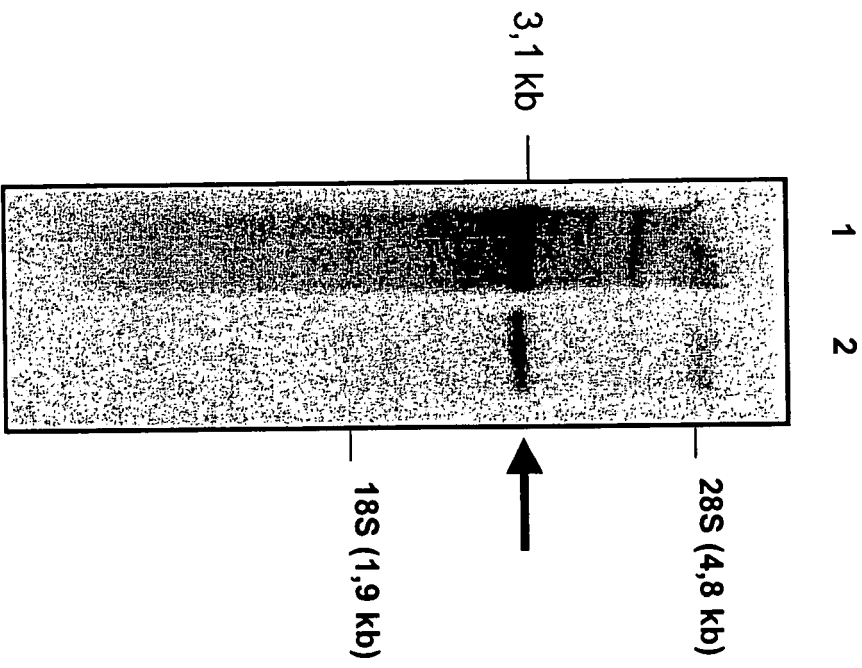
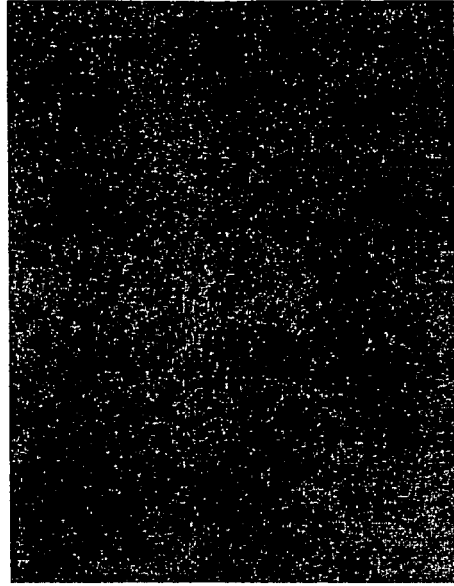


Abb. 5b

A



B

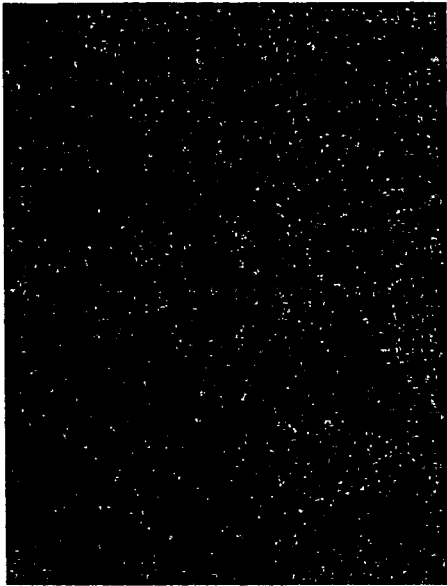


Abb. 6a

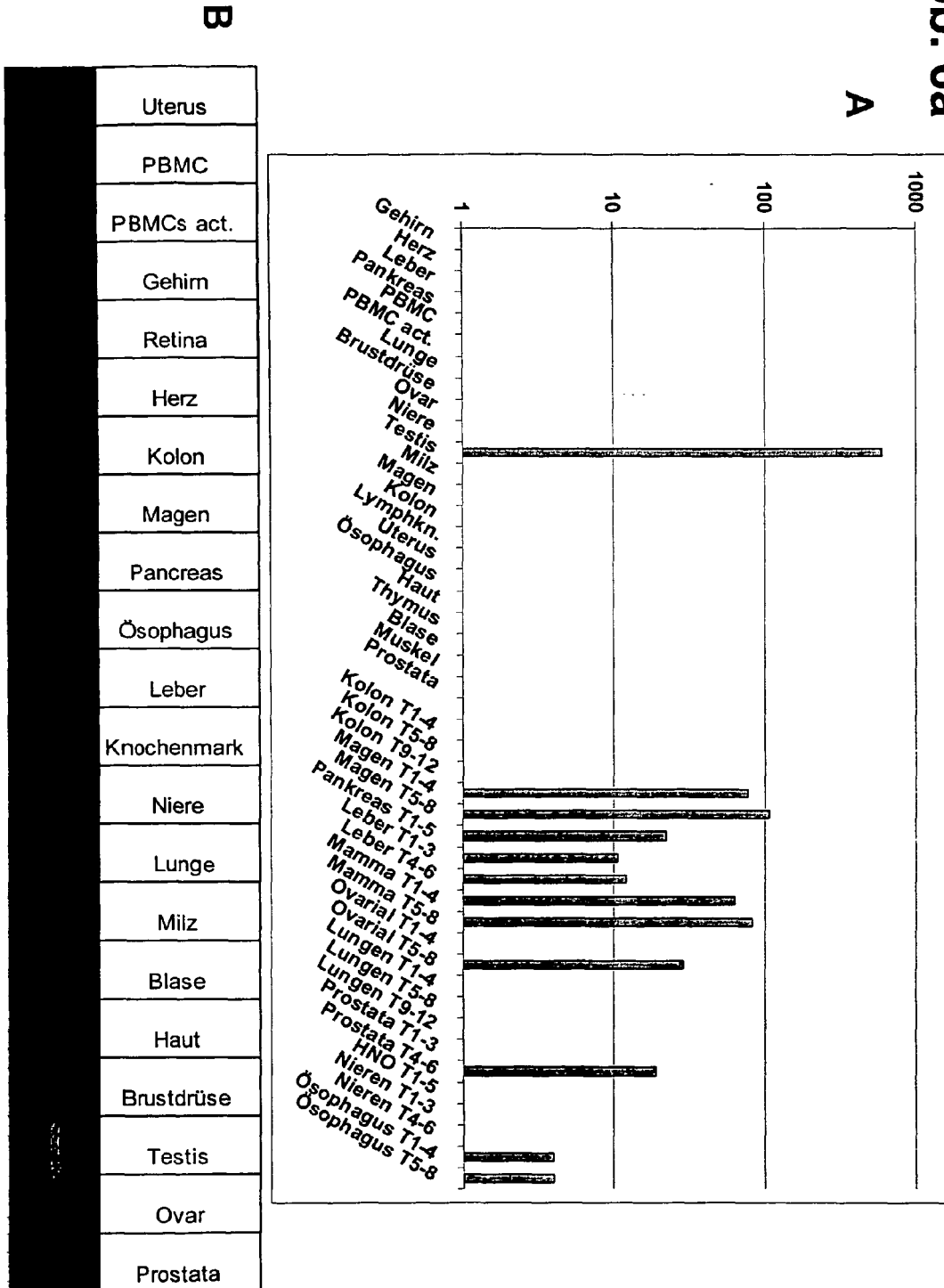
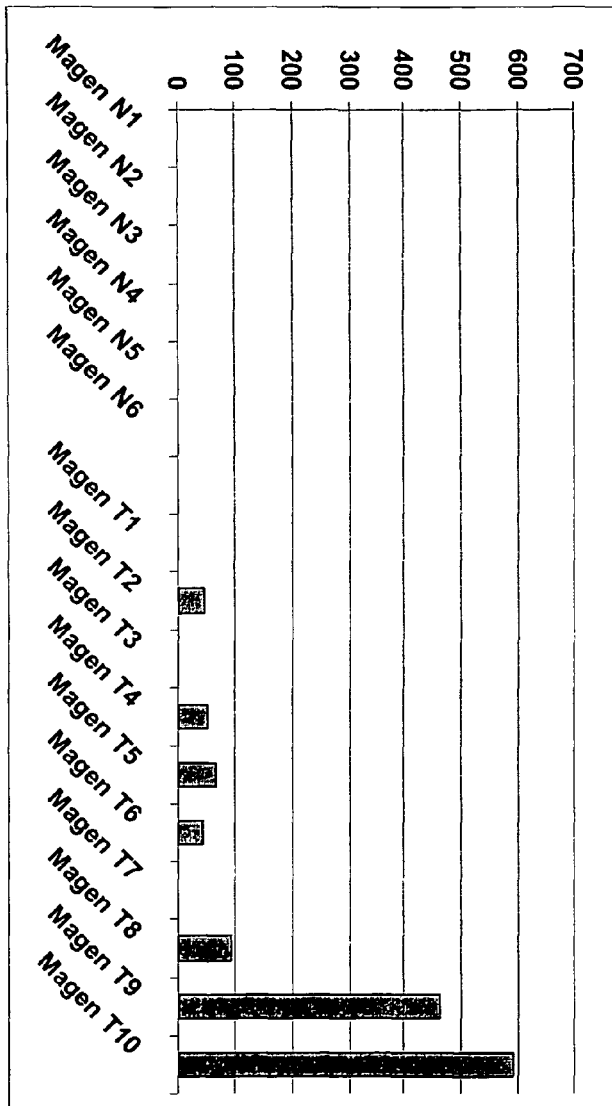


Abb. 6b

Lungen T1-4	Kolon T1-4	MagenN	GehirnN
Lungen T1-4	Kolon T1-4	MagenN	GehirnN
Lungen T5-8	Kolon T5-8	KolonN	HerzN
Lungen T5-8	Kolon T5-8	KolonN	HerzN
Lungen T9-12	Kolon T9-12	Lymphkn.N	LeberN
Lungen T9-12	Kolon T9-12	Lymphkn.N	LeberN
Prostata T1-4	Magen T1-4	UterusN	PankreasN
Prostata T1-4	Magen T1-4	UterusN	PankreasN
Prostata T5-8	Magen T5-8	ÖsophagusN	PBMC
Prostata T5-8	Magen T5-8	ÖsophagusN	PBMC
HNO T1-5	Pankreas T1-5	HautN	PBMC akt.
HNO T1-5	Pankreas T1-5	HautN	PBMC akt.
Nieren T1-4	Leber T1-4	ThymusN	LungeN
Nieren T1-4	Leber T1-4	ThymusN	LungeN
Nieren T5-8	Leber T5-8	BlaseN	OvarN
Nieren T5-8	Leber T5-8	BlaseN	OvarN
genom. DNA	Mamma T1-4	MuskelN	NiereN
genom. DNA	Mamma T1-4	MuskelN	NiereN
interne Kont.	Mamma T5-8	Neg.K.	TestisN
interne Kont.	Mamma T5-8	Neg.K.	TestisN
	Ovarial T1-4	Leer	MilzN
	Ovarial T1-4	Leer	MilzN
	Ovarial T5-8		Leer
	Ovarial T5-8		Leer

Abb. 6c

A



B

Organ	Value
Magen T1	0
Magen T2	0
Magen T3	0
Magen T4	0
Magen T5	0
Magen T6	0
Magen T7	0
Magen T8	0
Magen T9	0
Magen T10	0
Pankreas T1	0
Pankreas T2	0
Pankreas T3	0
Pankreas T4	0
Pankreas T5	0
Pankreas T6	0
Leber T1	0
Leber T2	0
Leber T3	0
Leber T4	0
Leber T5	0
Leber T6	0
Leber T7	0
Leber T8	0
Leber T9	0
Leber T10	0

# Abb. 7



Abb. 8a

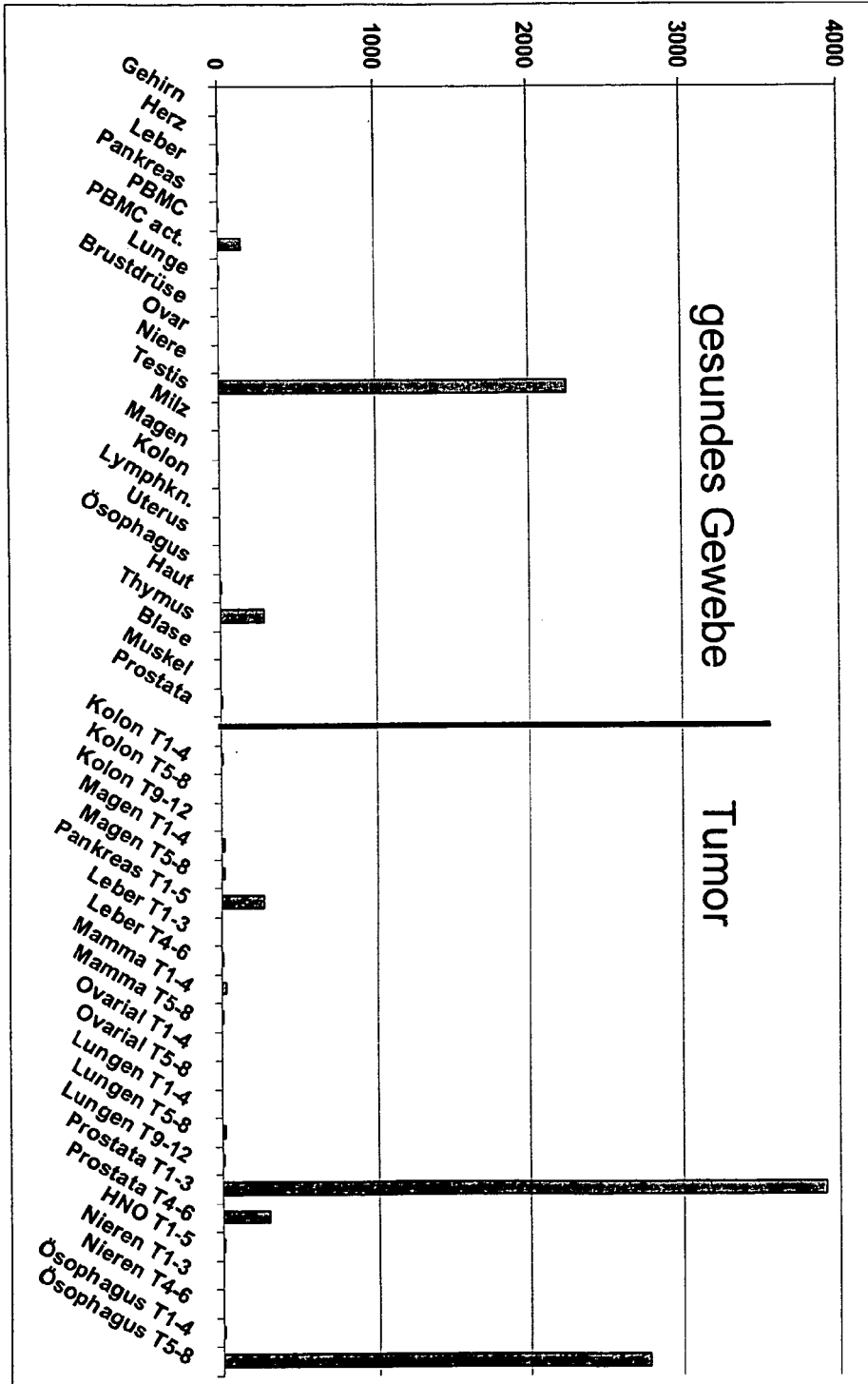
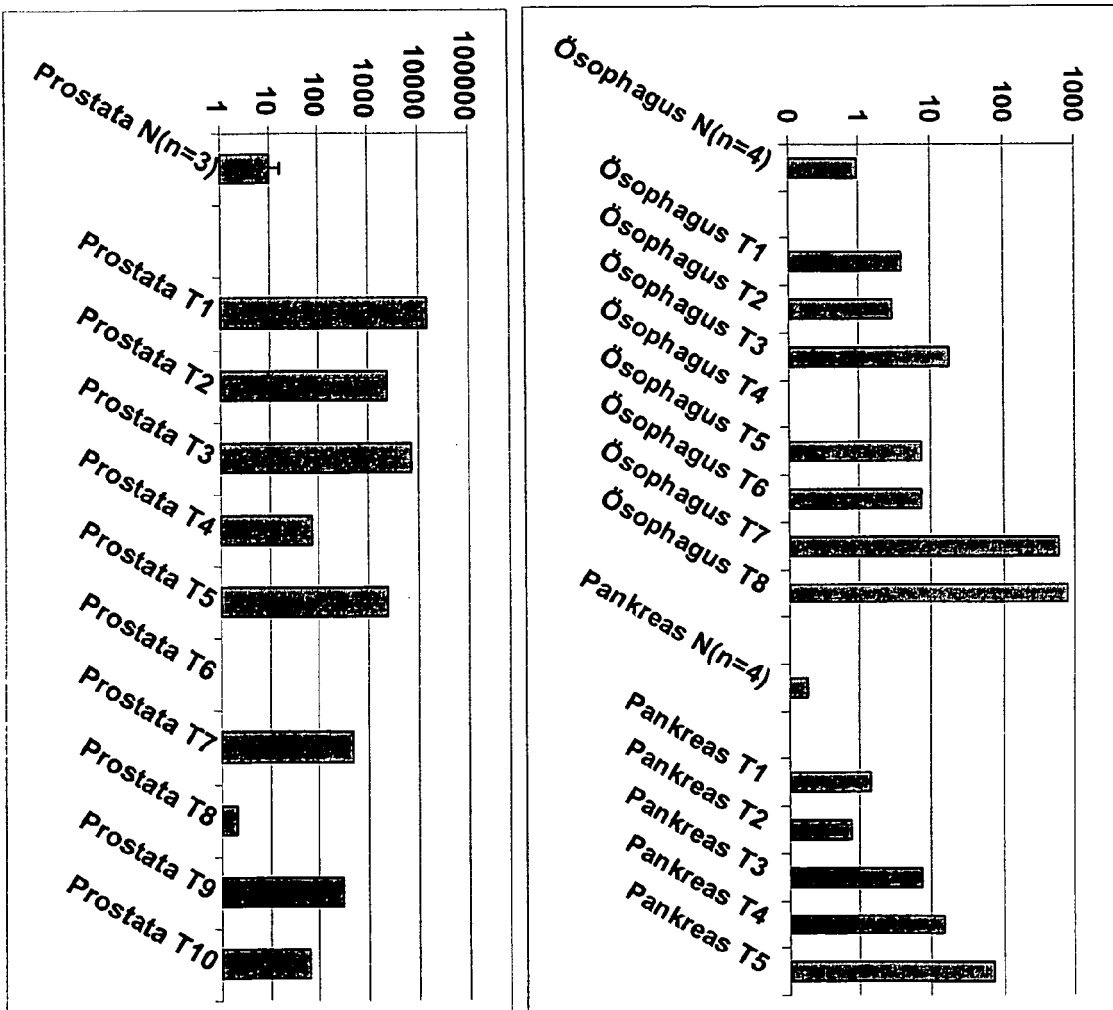


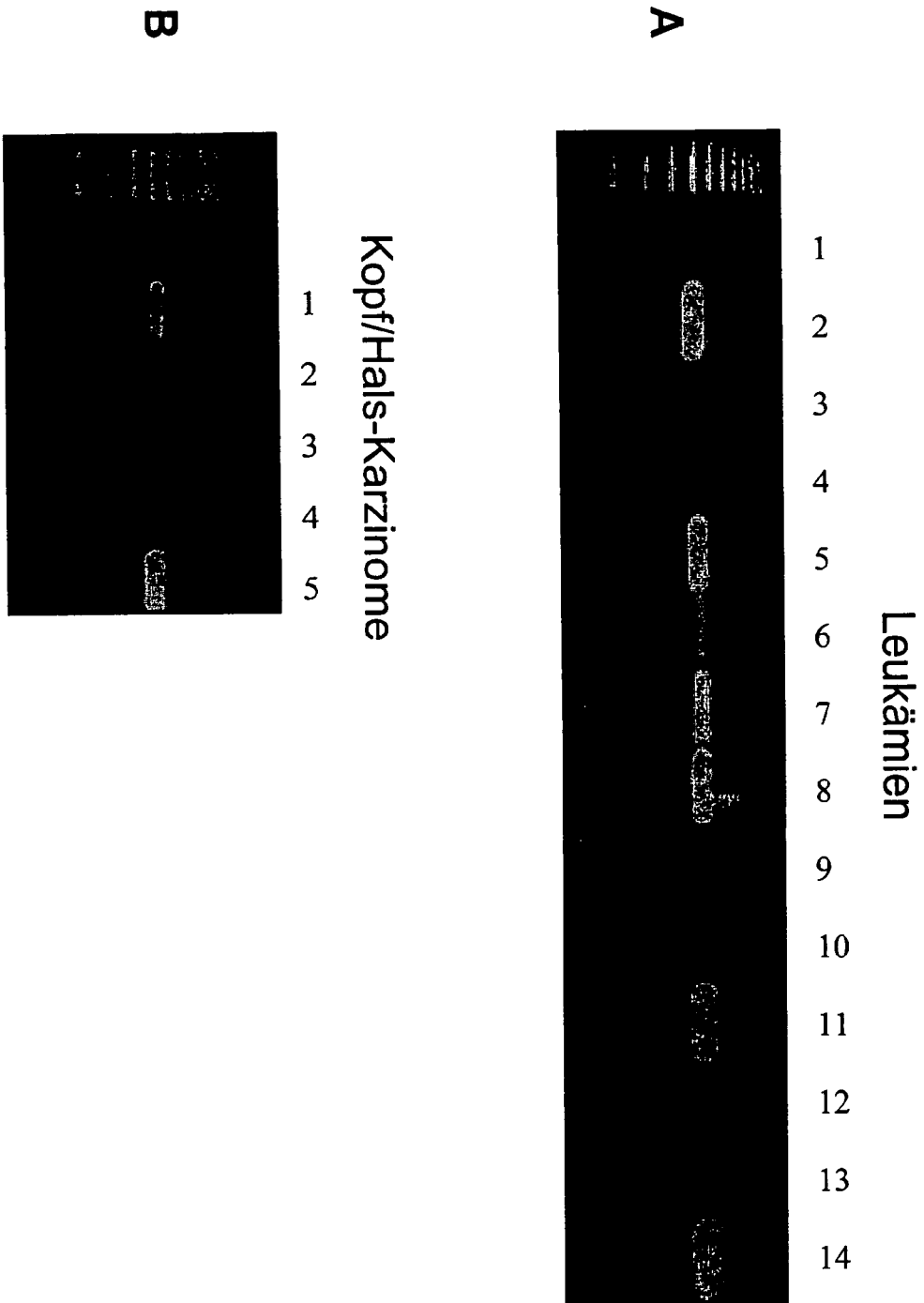
Abb. 8b

A

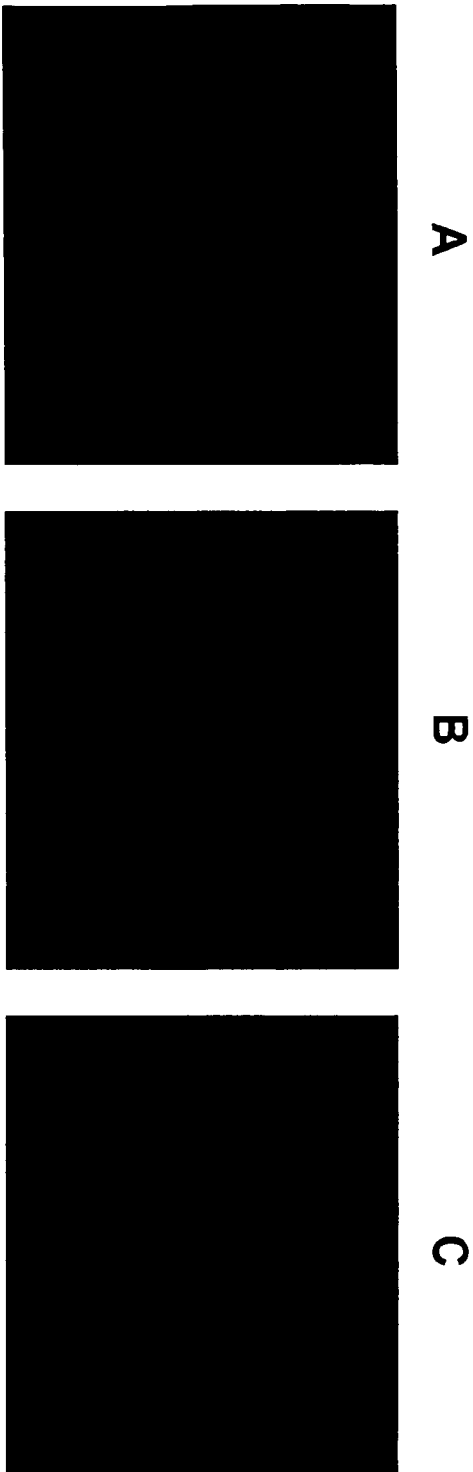
B



# Abb. 8c



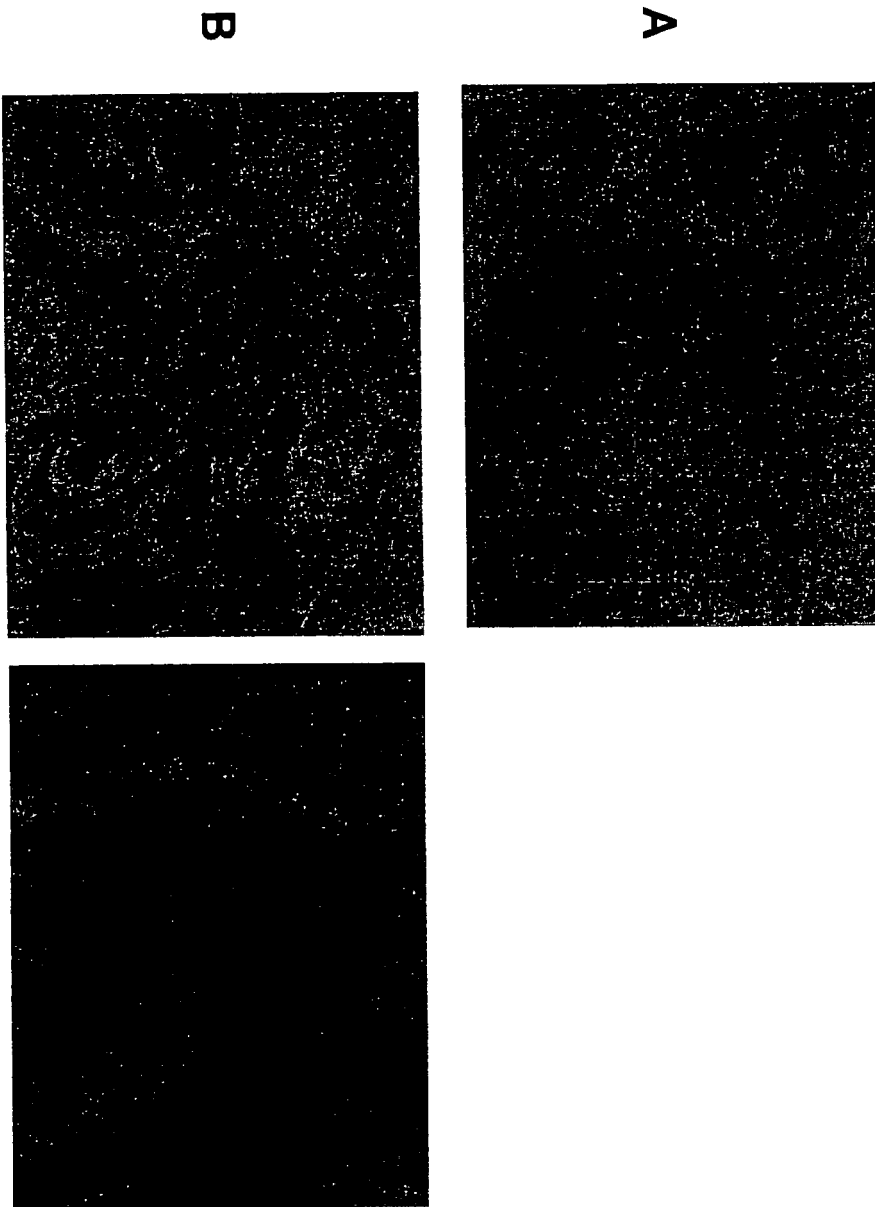
**Abb. 9a**



# Abb. 9b



**Abb. 9c**



# Abb. 10

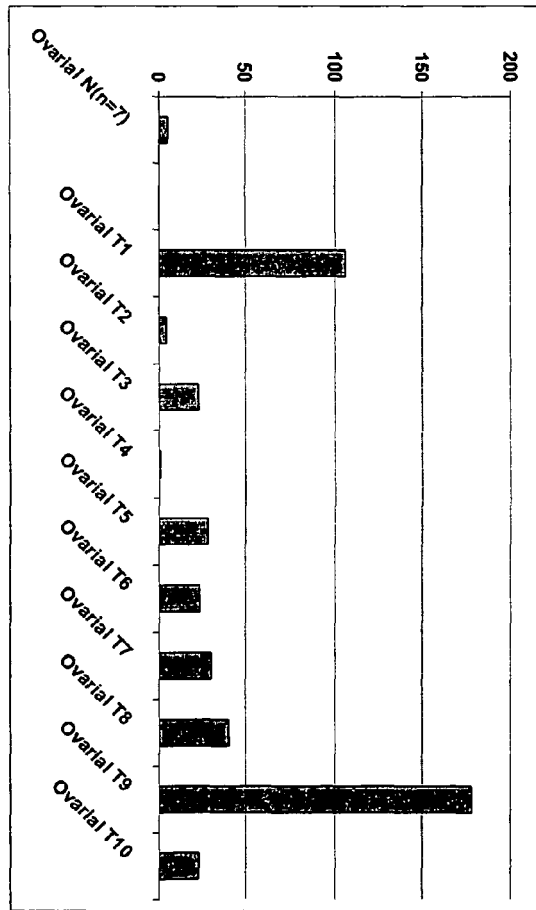
A



- Testis
- Plazenta
- Gehirn
- Lunge
- Mamma
- Kolon
- Leber
- Magen
- Niere
- Prostata
- Pankreas
- Muskel
- Ovar
- Uterus
- Haut
- Lymphknoten
- Milz
- PBMC
- PBMCs act.

Abb. 10

B



C

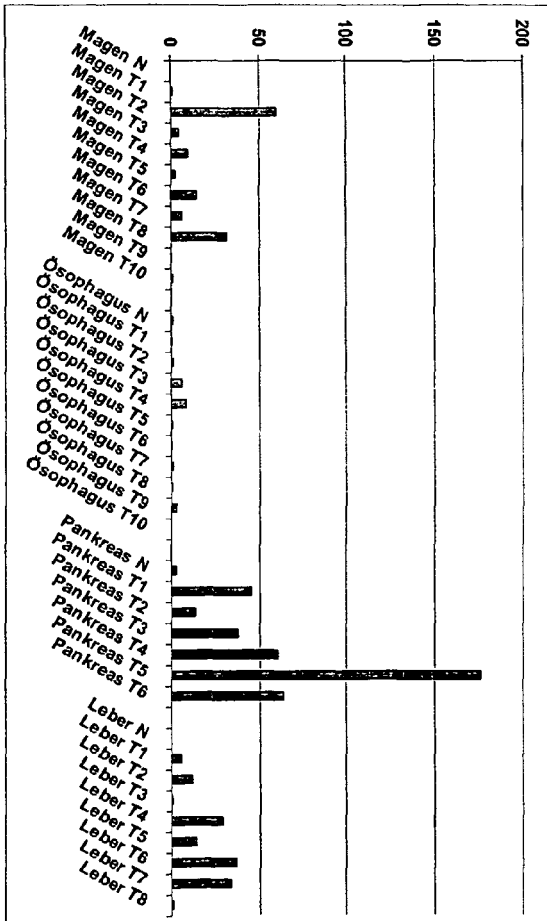
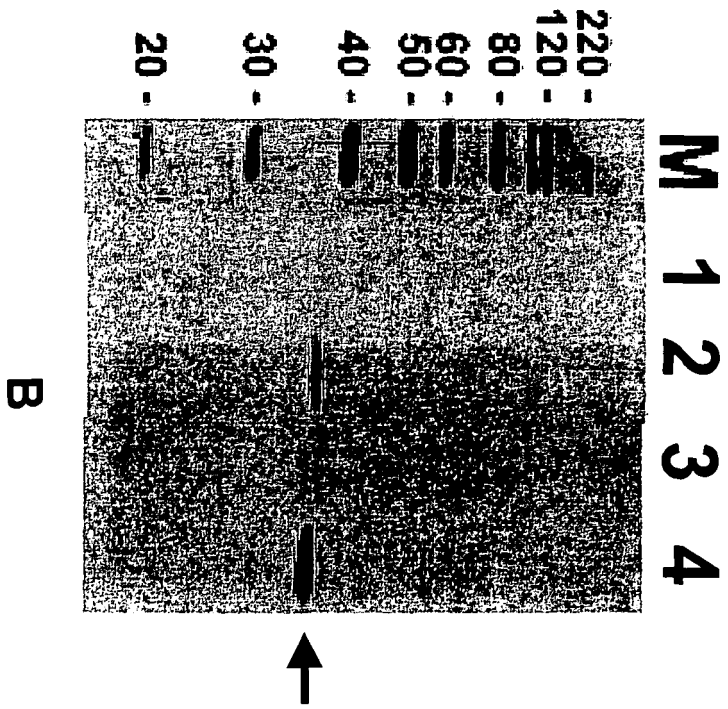
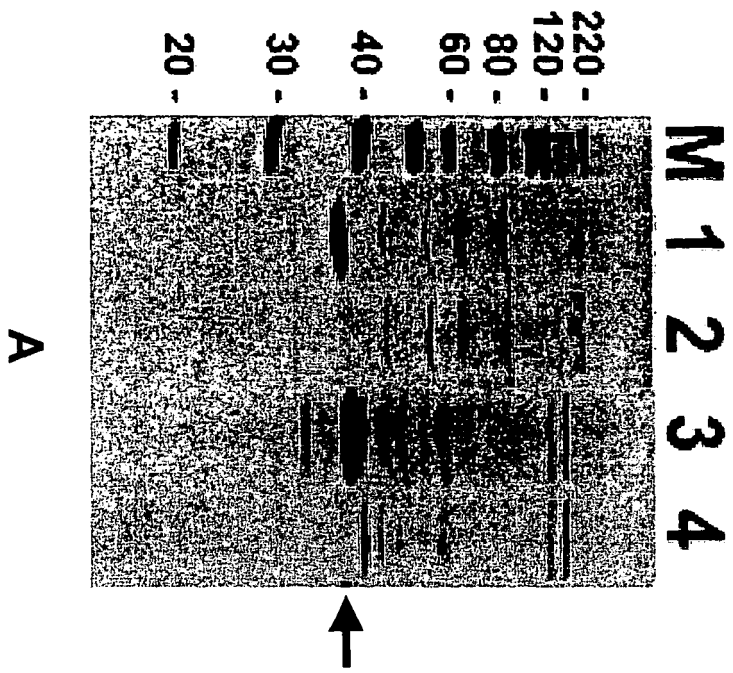


Abb. 11



# Abb. 12

EP 2 314 309 A2

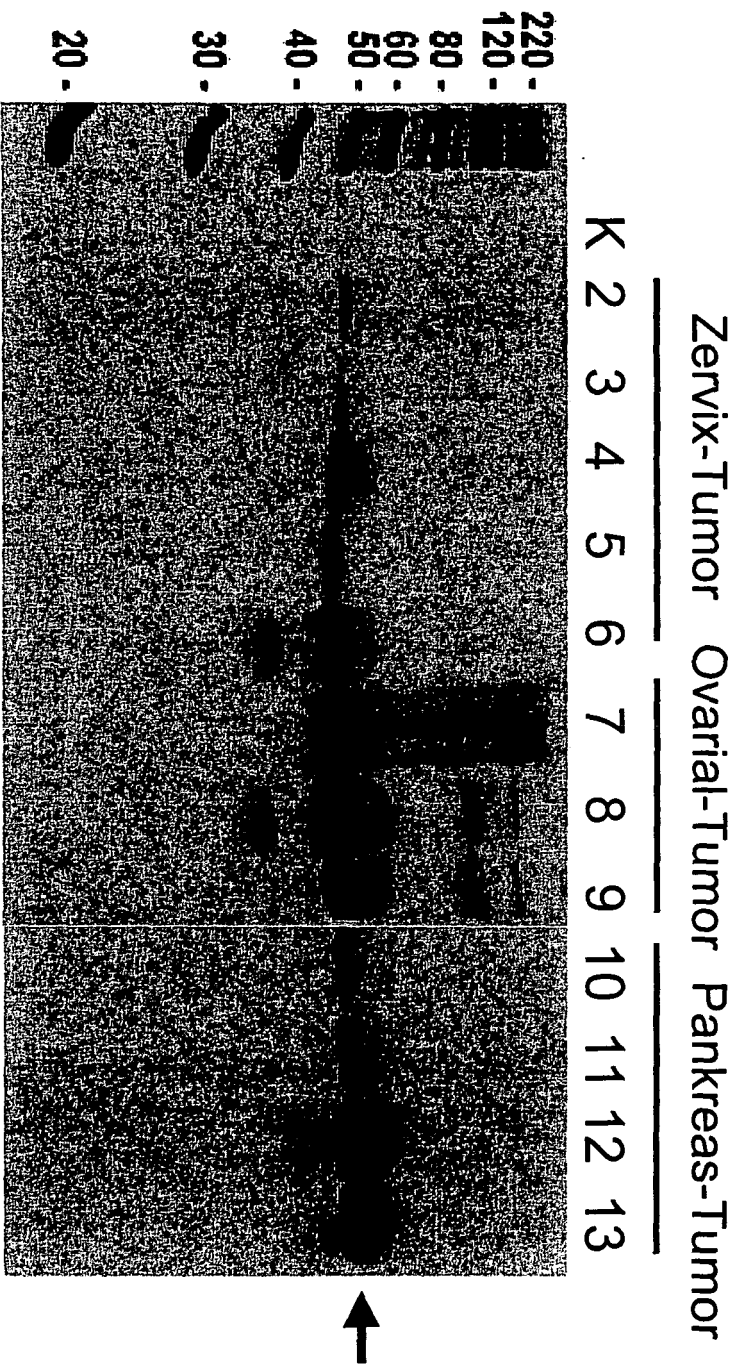
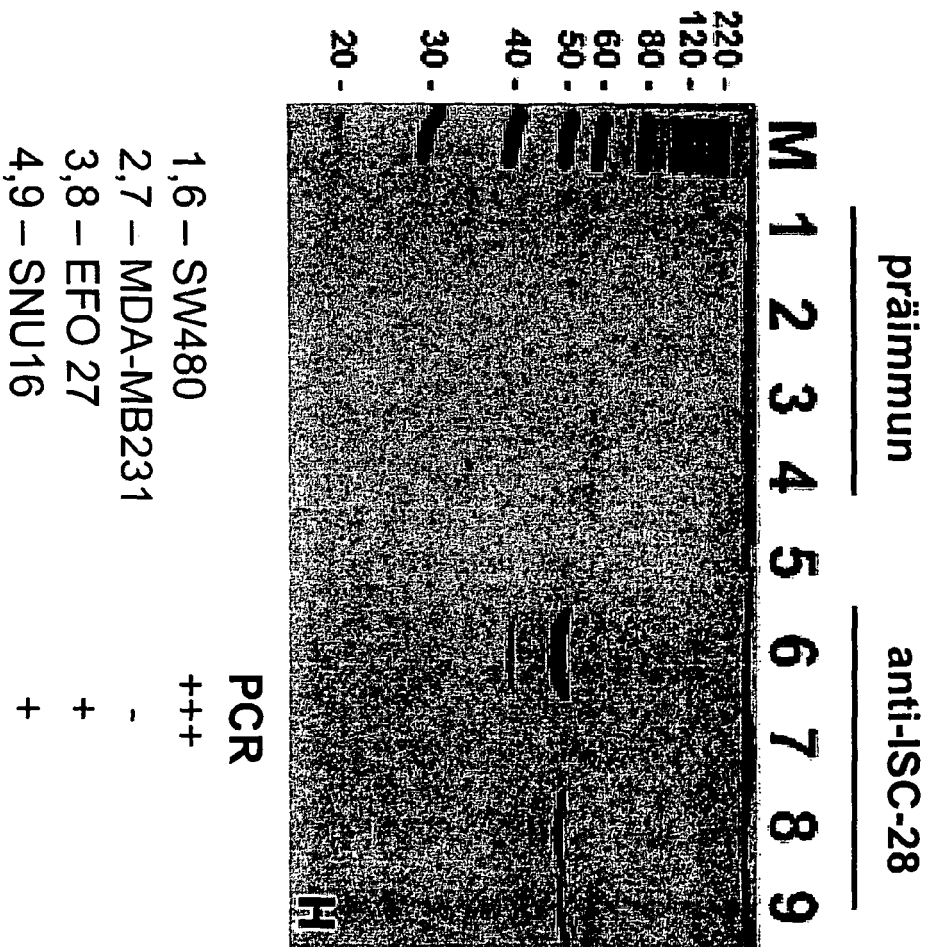


Abb. 13



# Abb. 14

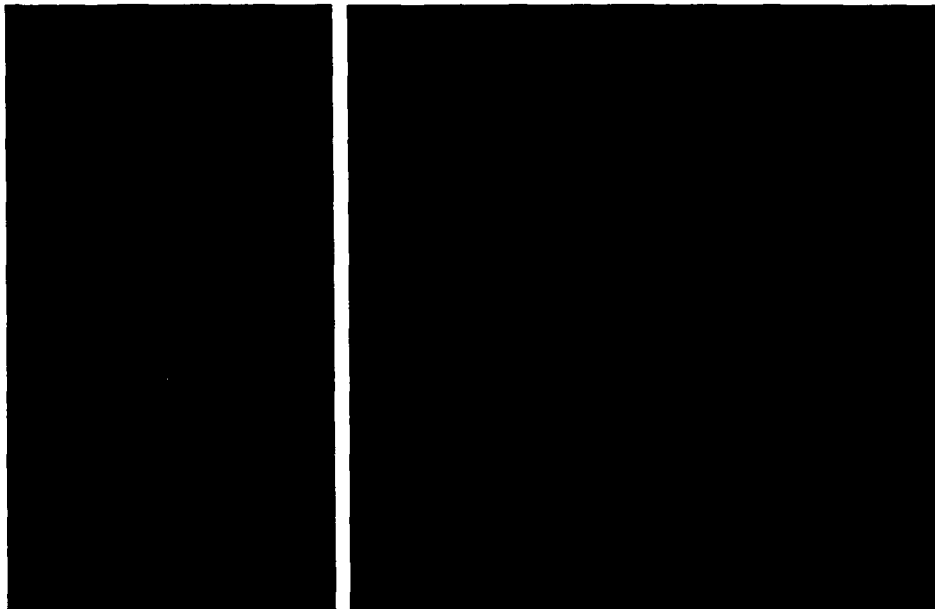
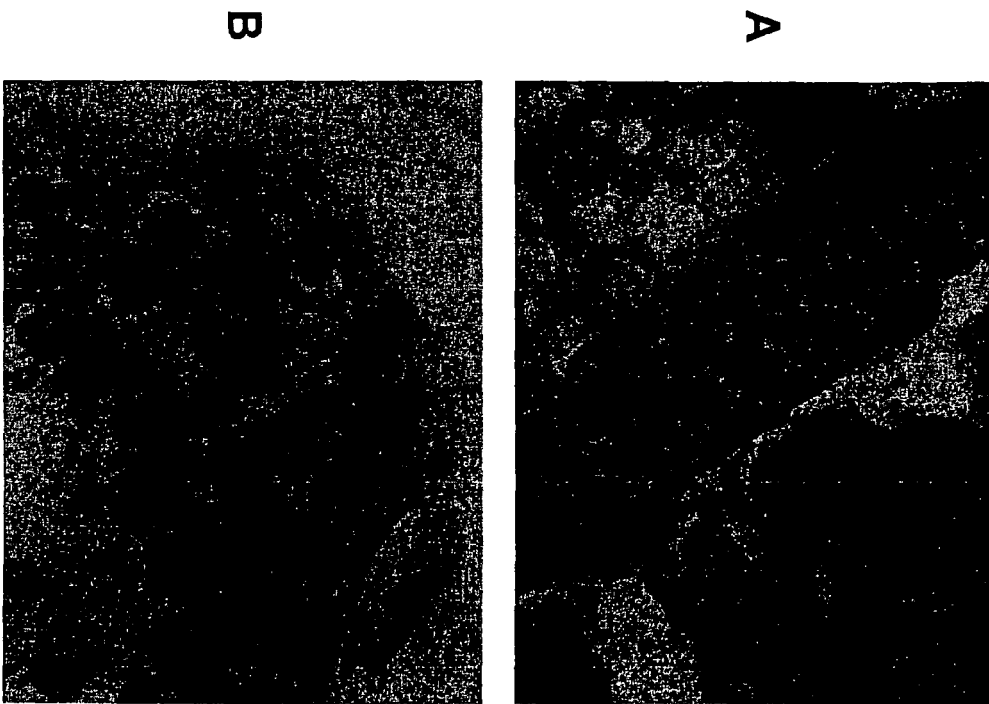


Abb. 15



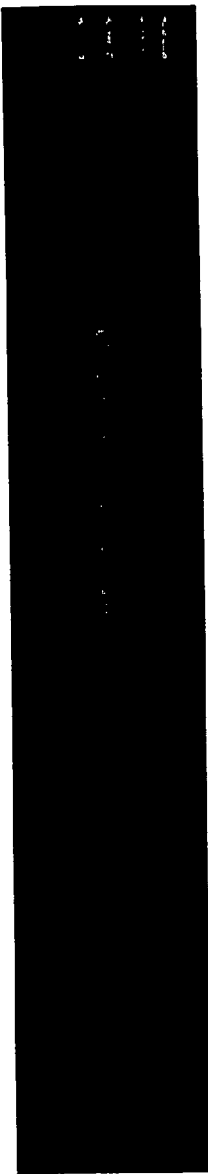
**Abb. 16**

**A**



- Mamma
- Duodenum
- Harnblase
- Haut
- Gehirn 1
- Knochenmark
- Kolon
- Leber
- Lunge
- Lymphknoten
- Magen
- Milz
- Herz
- Niere
- Ösophagus
- Ovar
- Pankreas
- PBMC
- PBMC act
- Plazenta
- Muskel
- Testis
- Thymus
- Mandel

**B**



- Gehirn 1
- Gehirn 2
- Gehirn 3
- Leber
- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7
- 8
- 9
- 10
- 11
- 12
- 13
- 14
- 15

**Nierenzellkarzinome**

Abb. 17

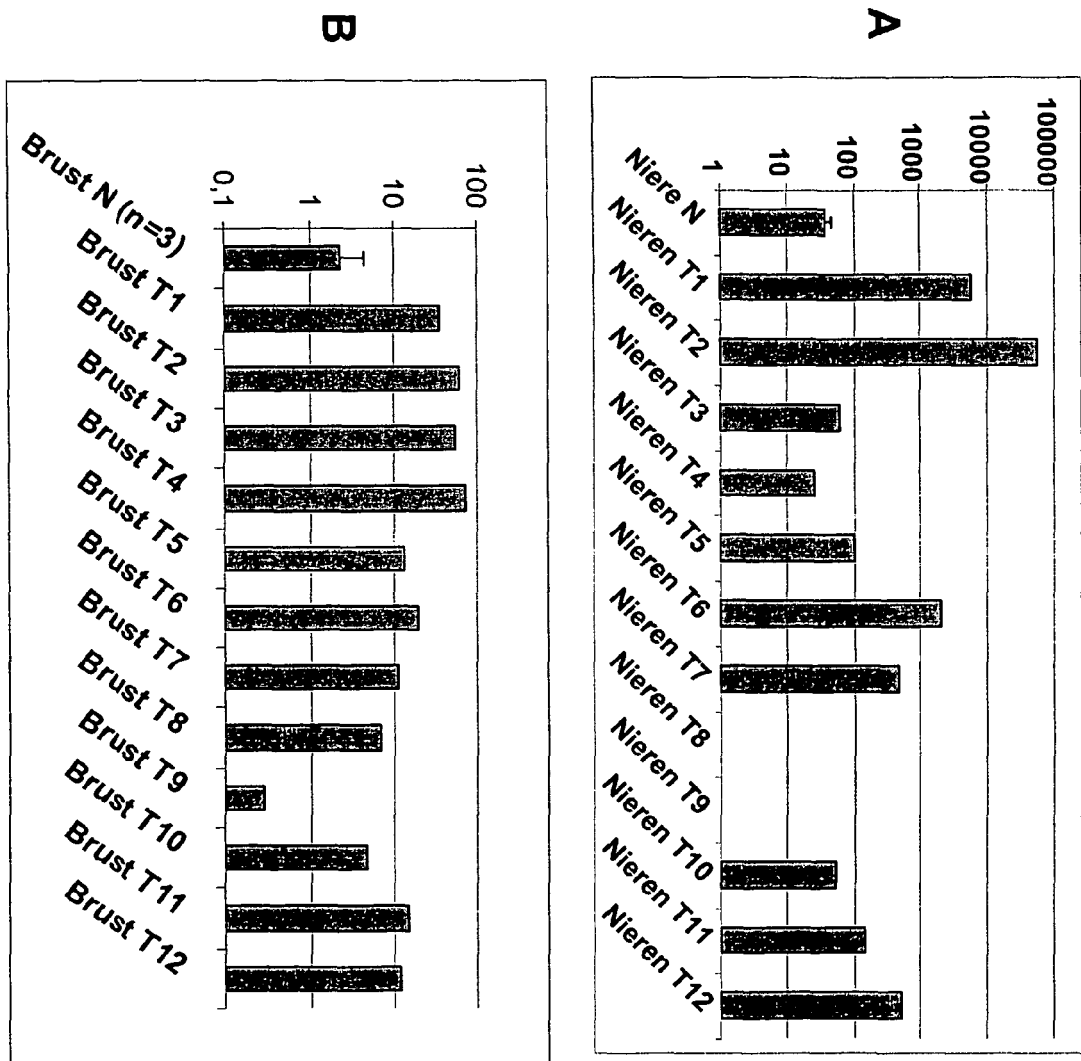


Abb. 18a

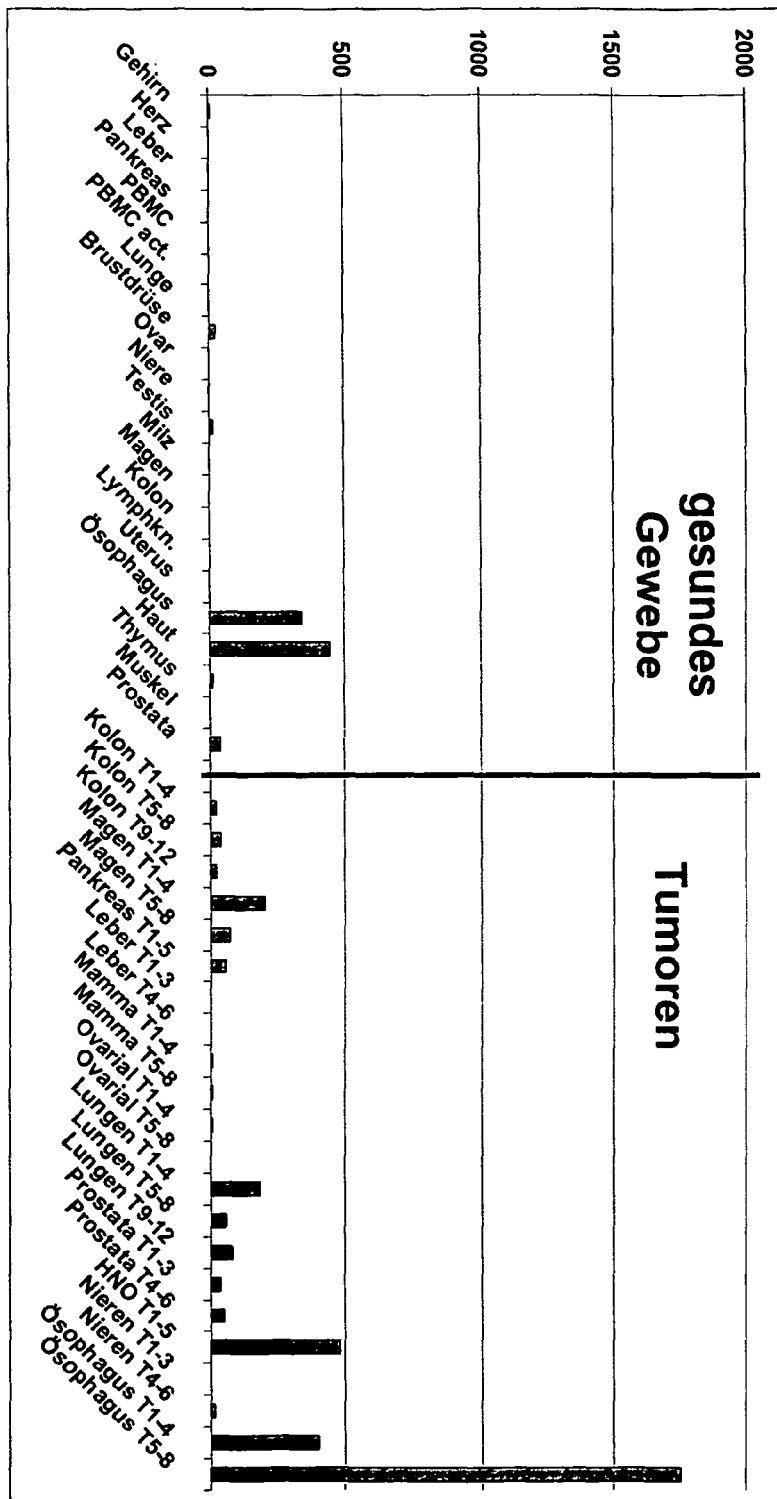
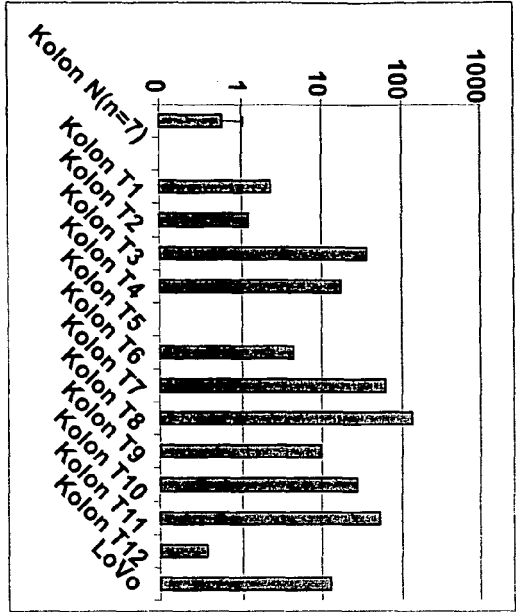
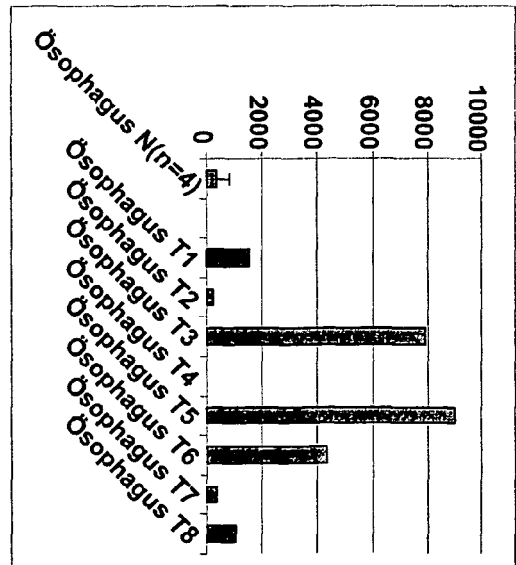


Abb. 18b

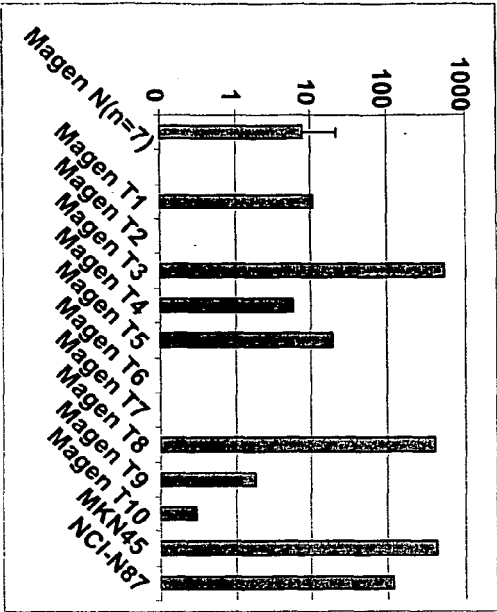
A



B



C



D

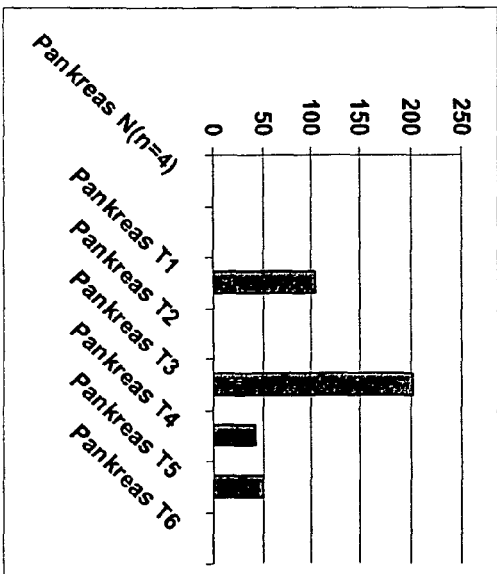
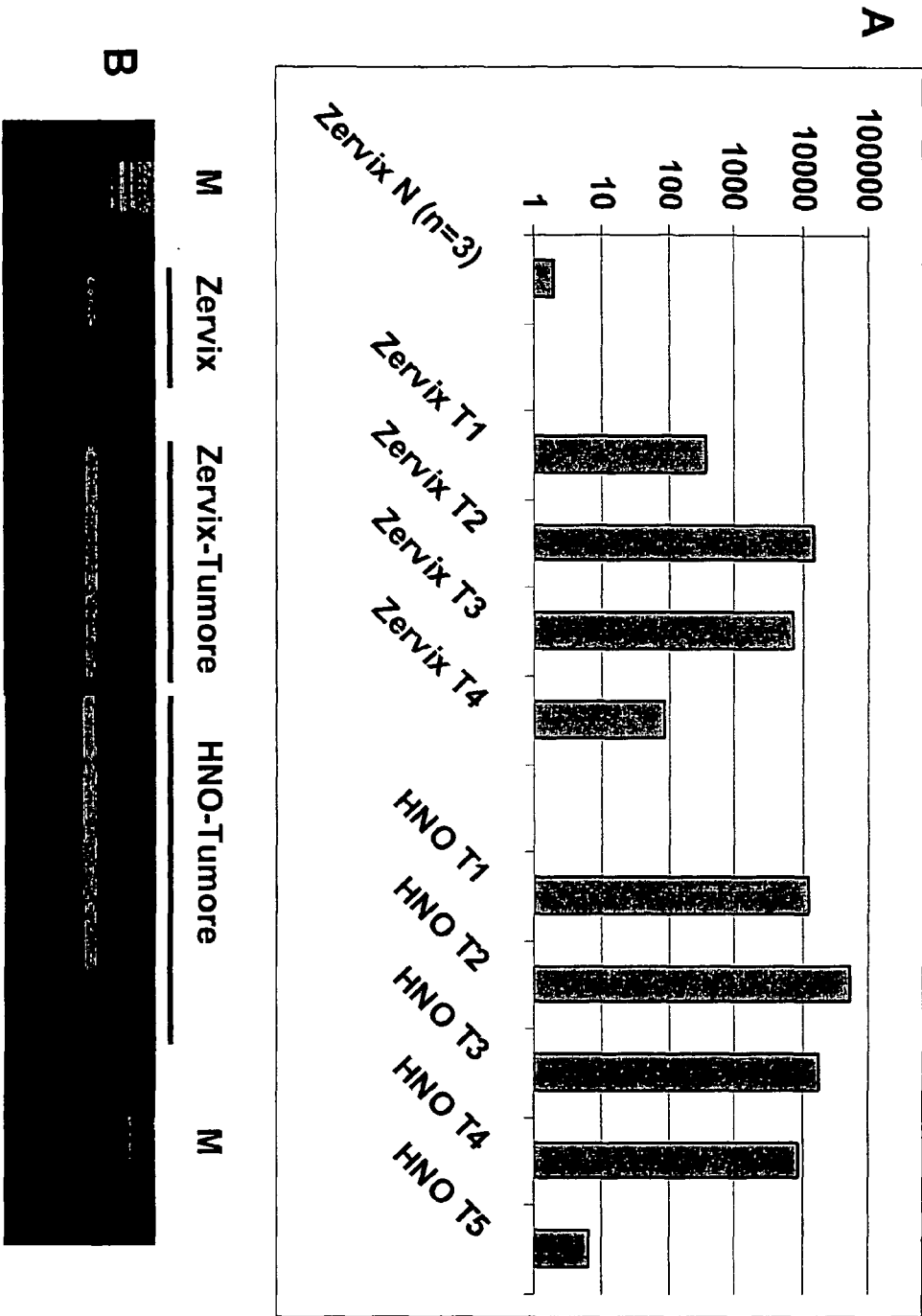




Abb. 18d



# Abb. 19

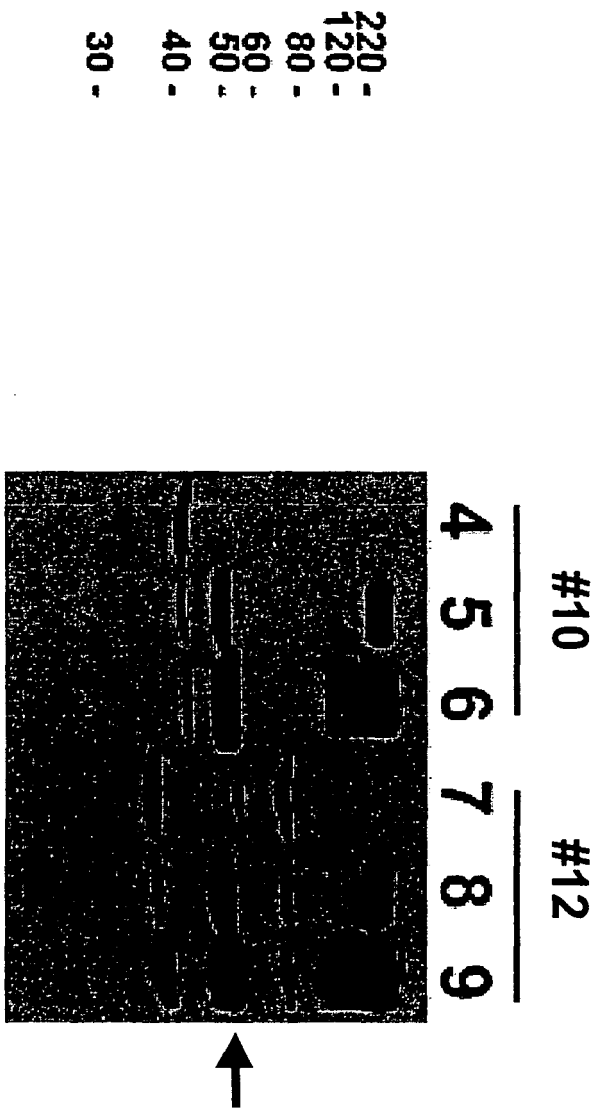


Abb. 20

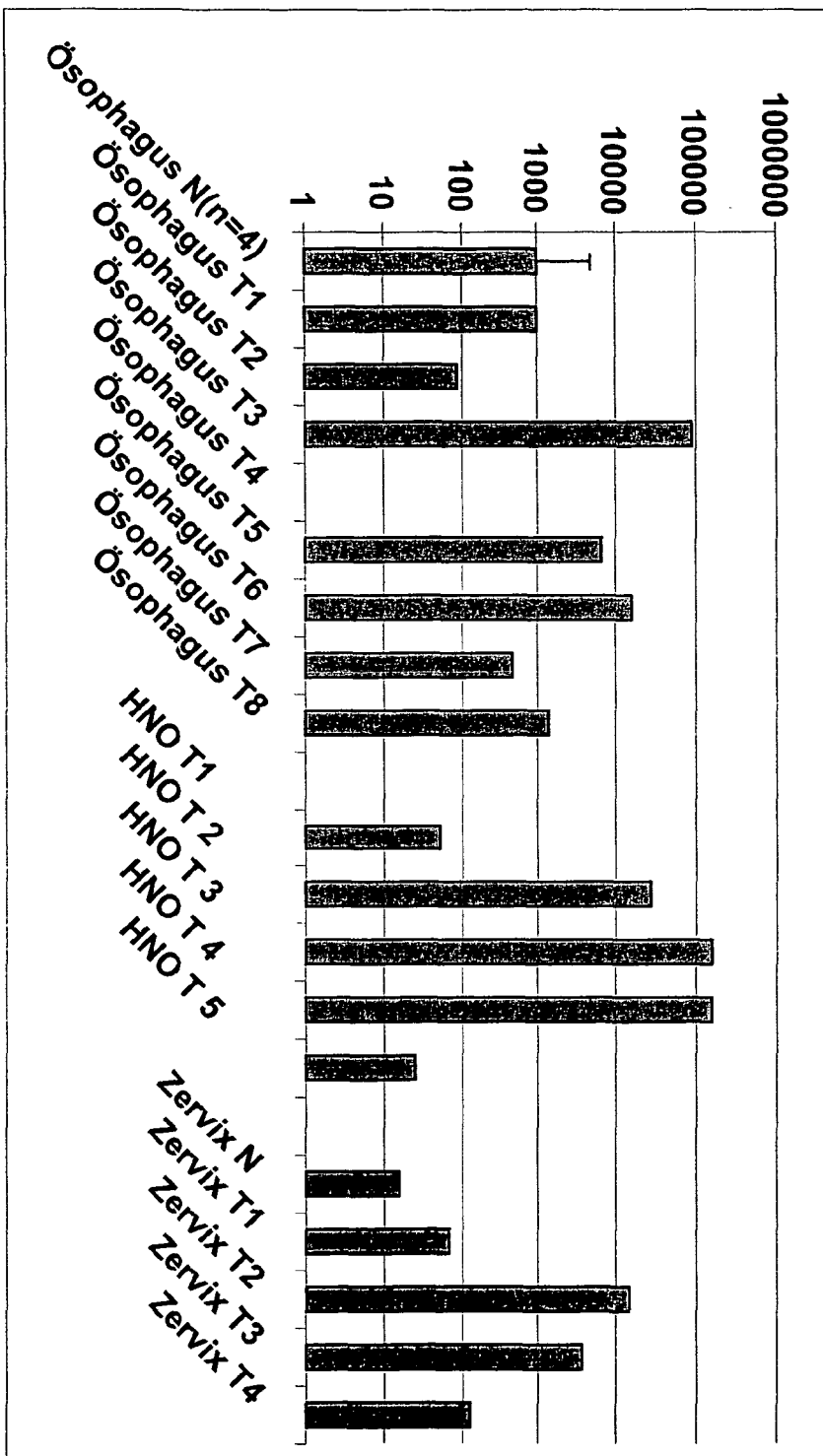


Abb. 21a

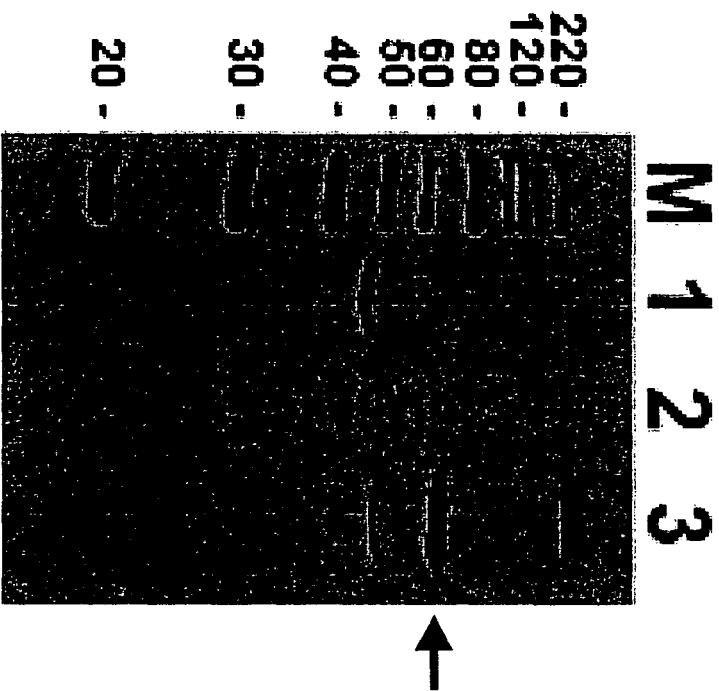


Abb. 21b

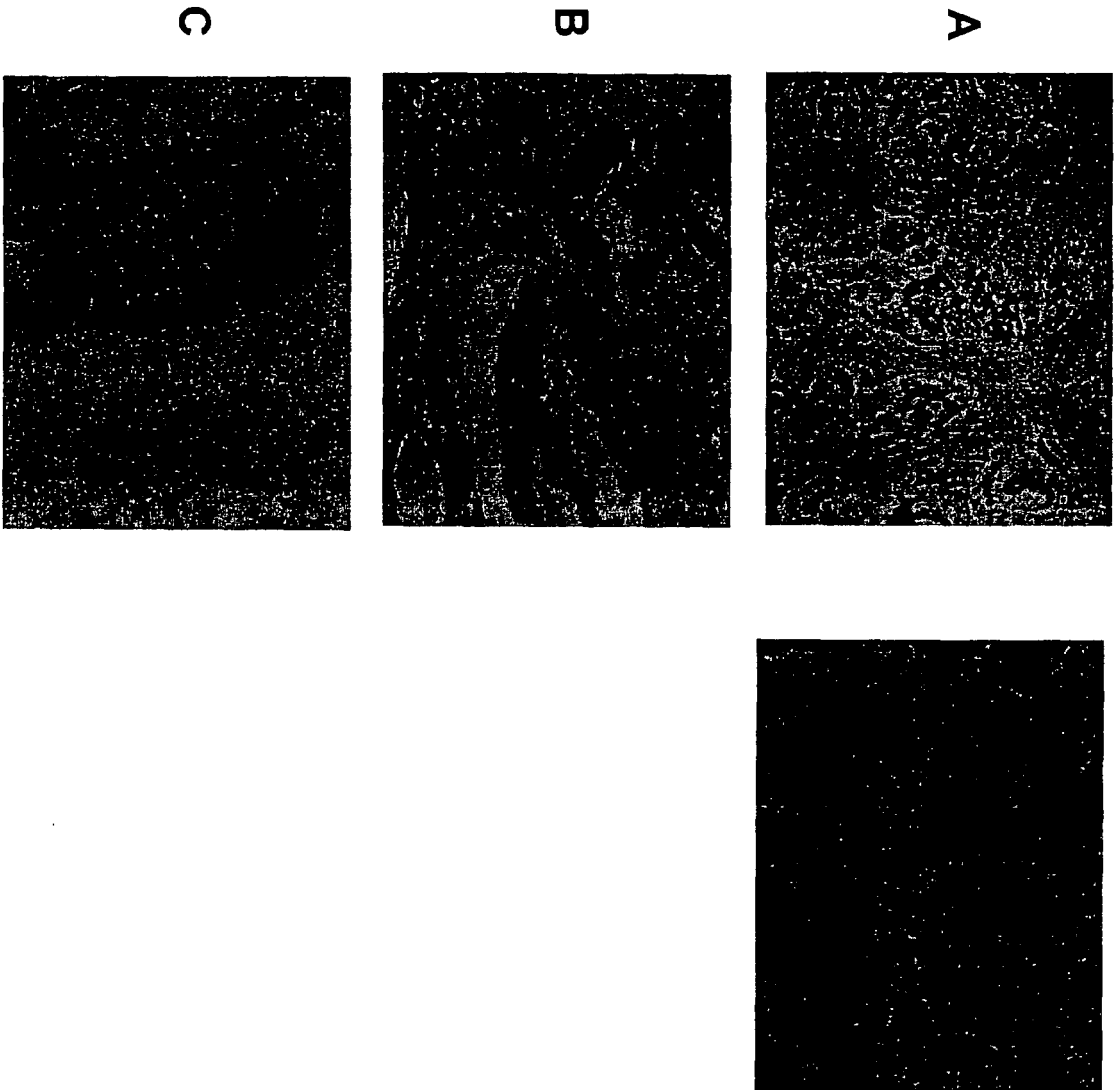


Abb. 22

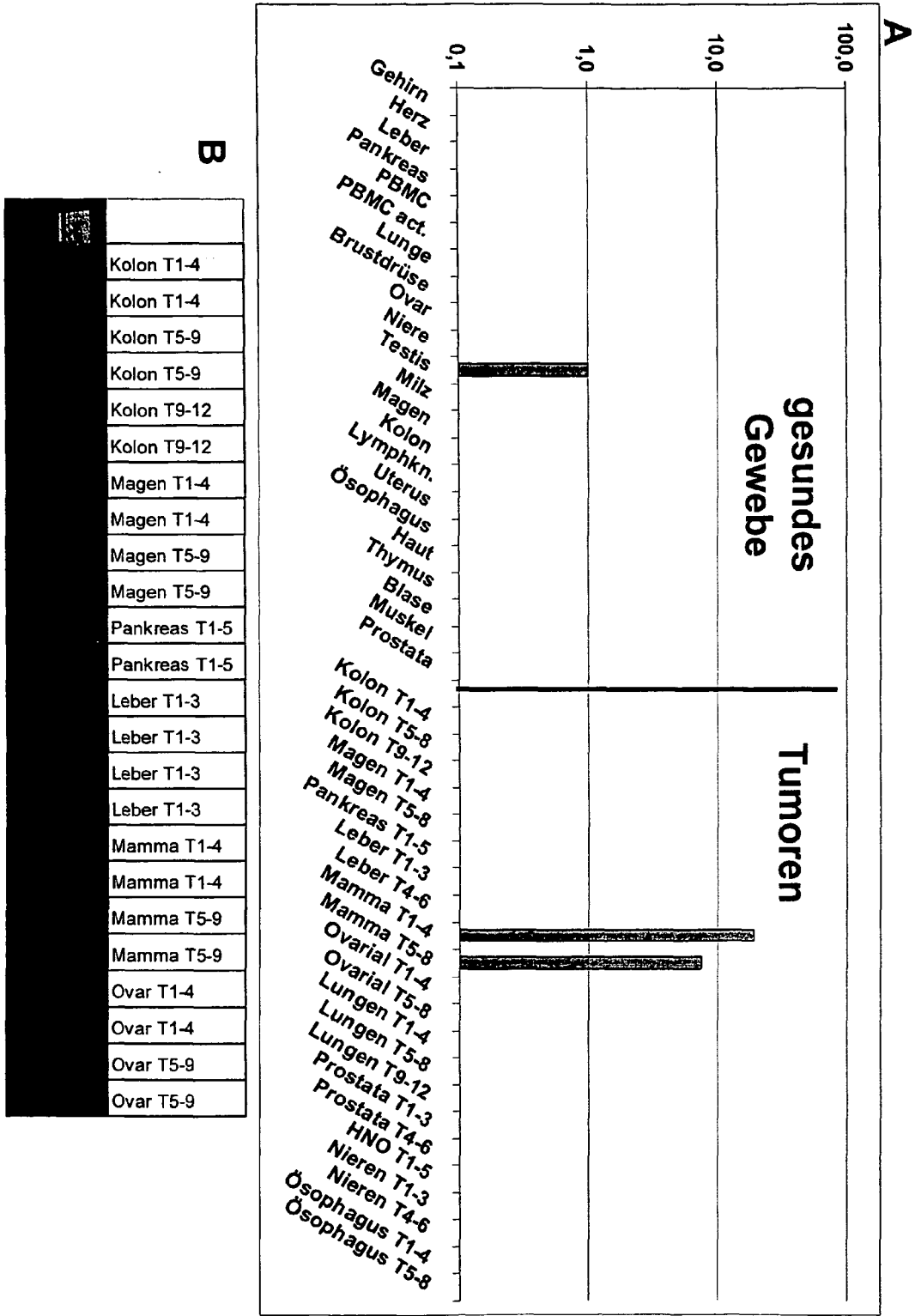
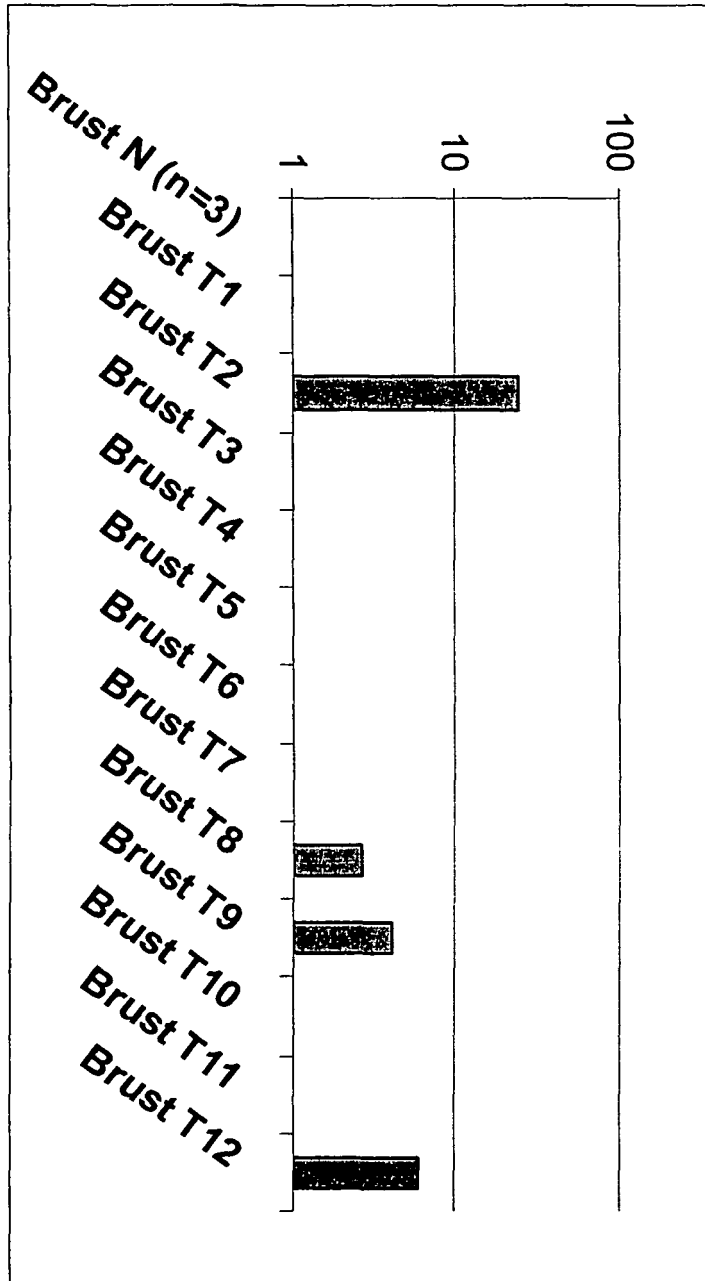


Abb. 23



**Abb. 24**

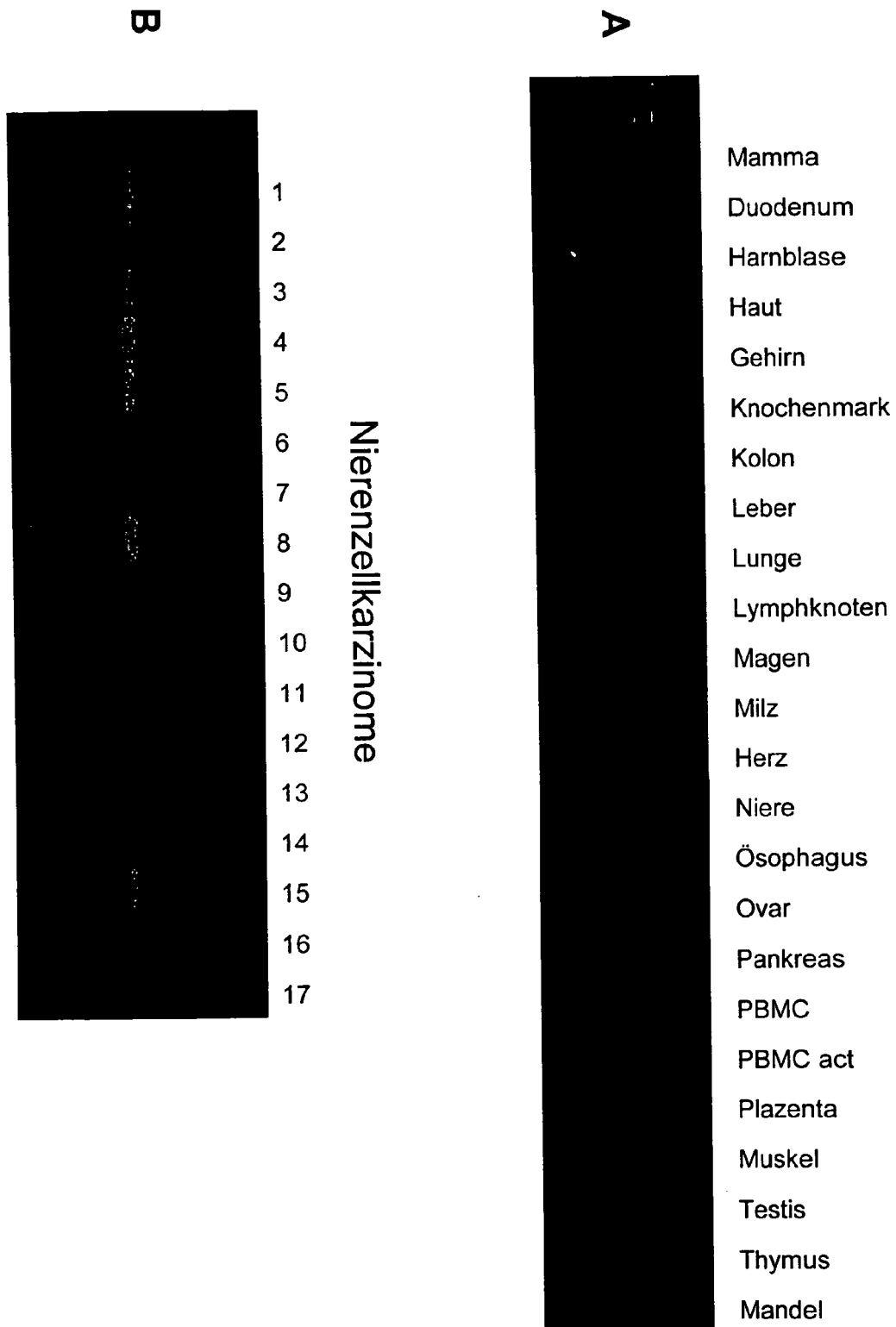
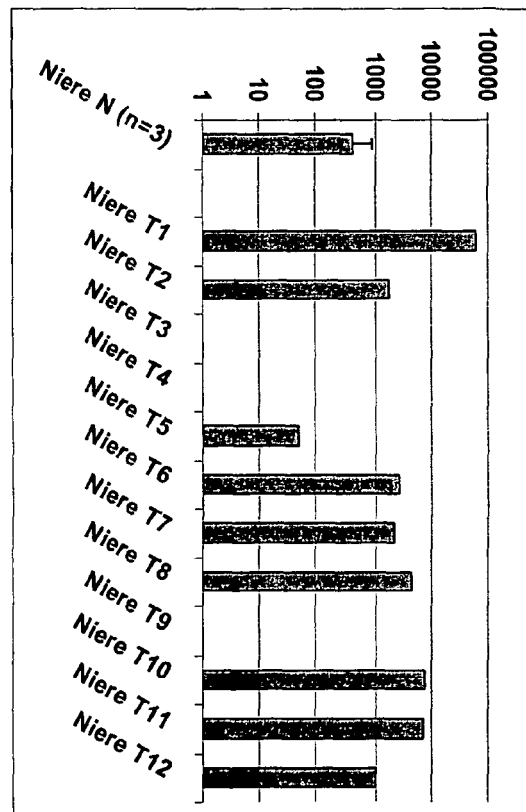


Abb. 25

A



B

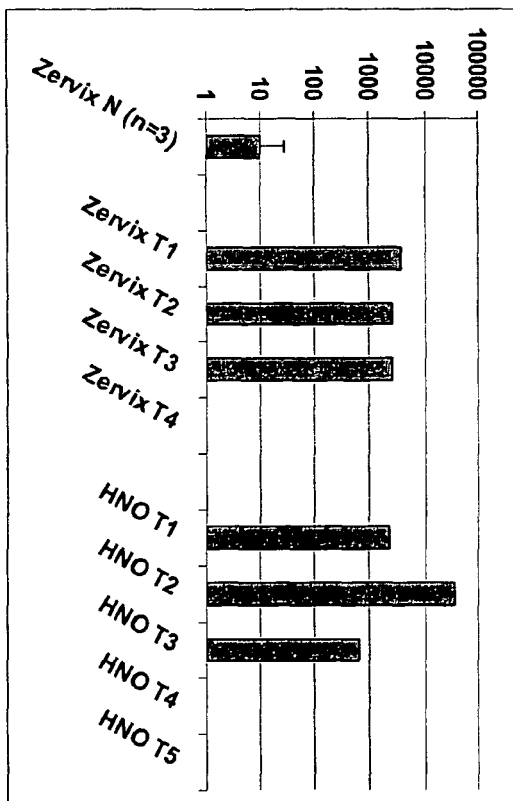


Abb. 26

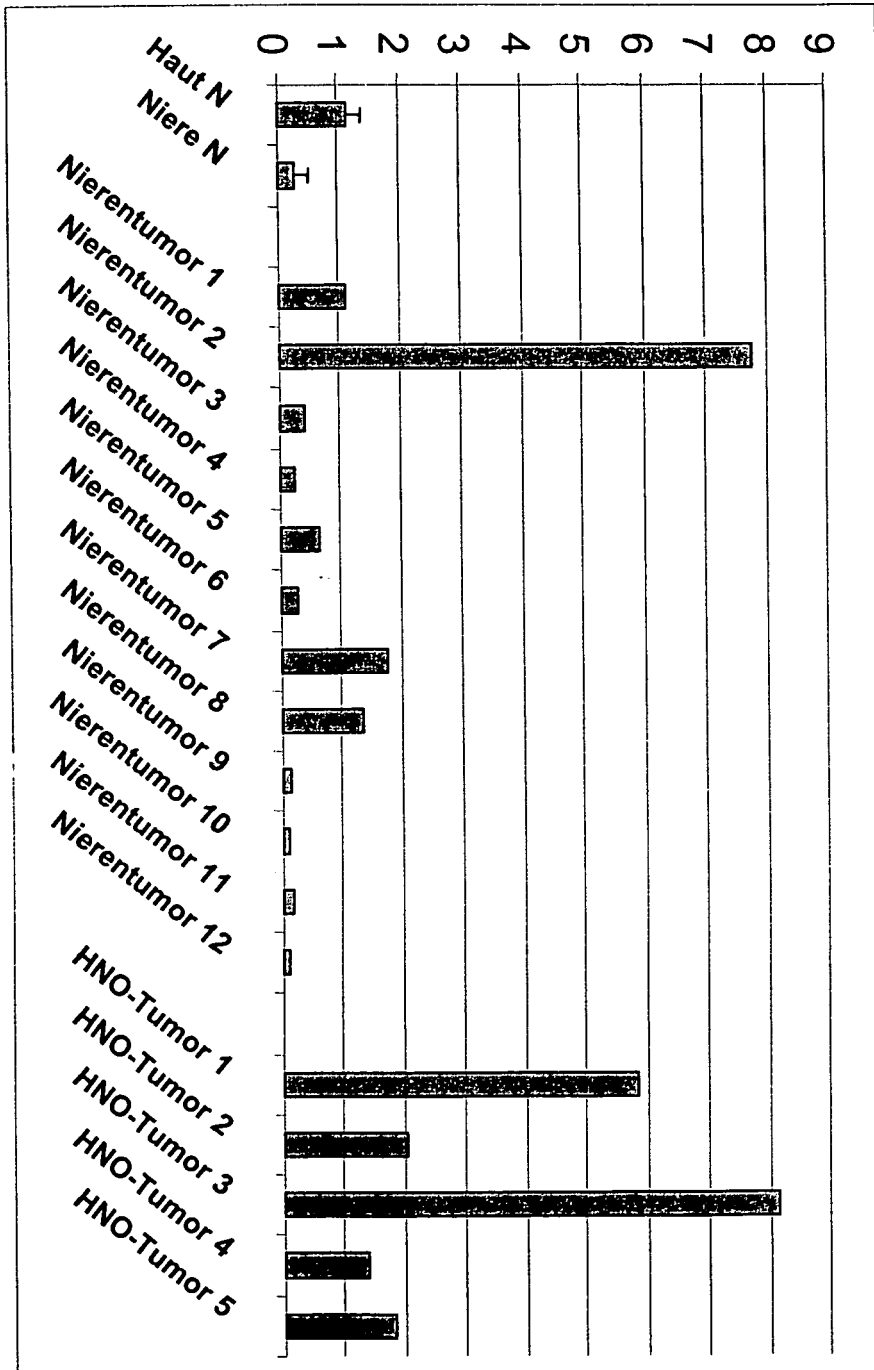


Abb. 27

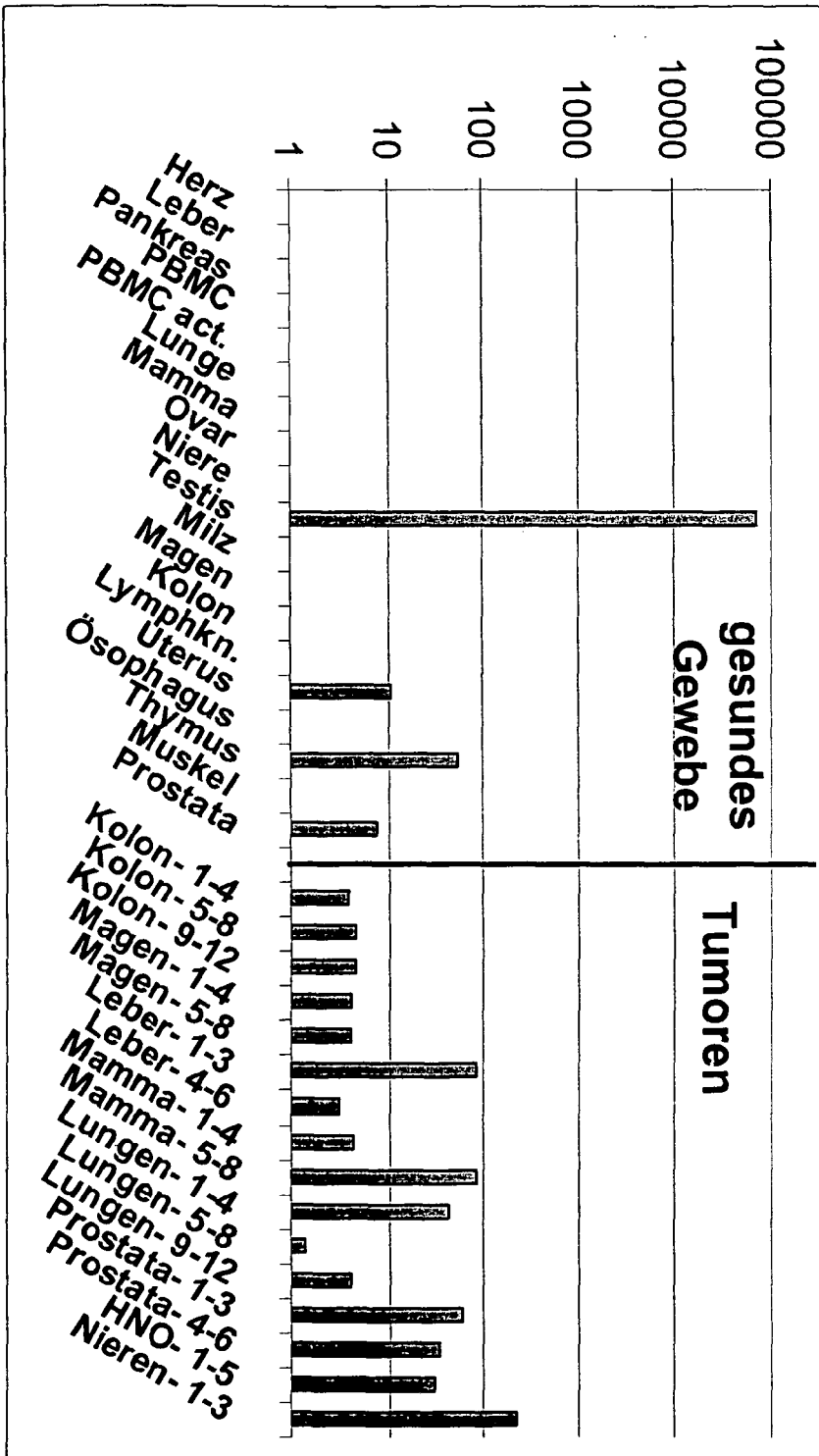
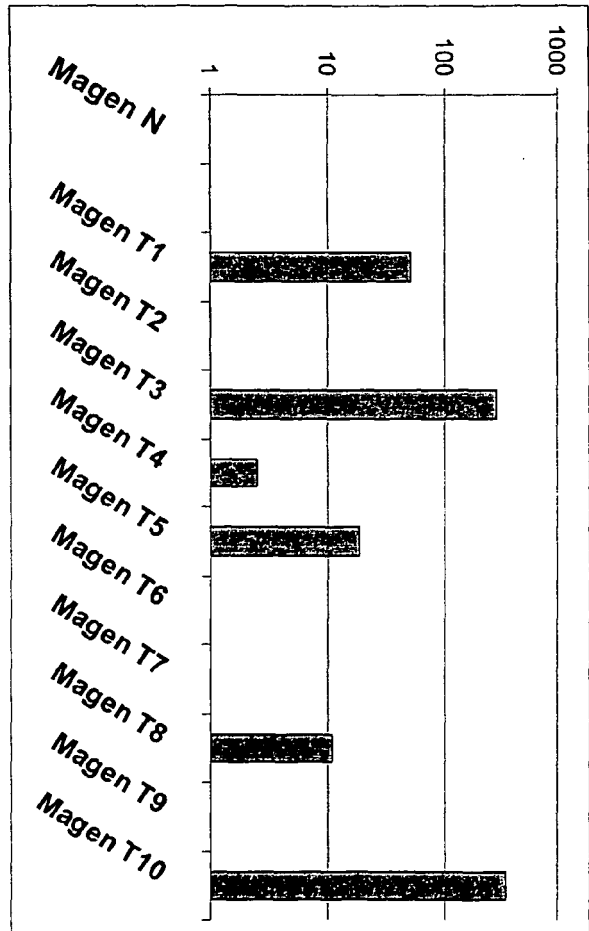


Abb. 28

A



B

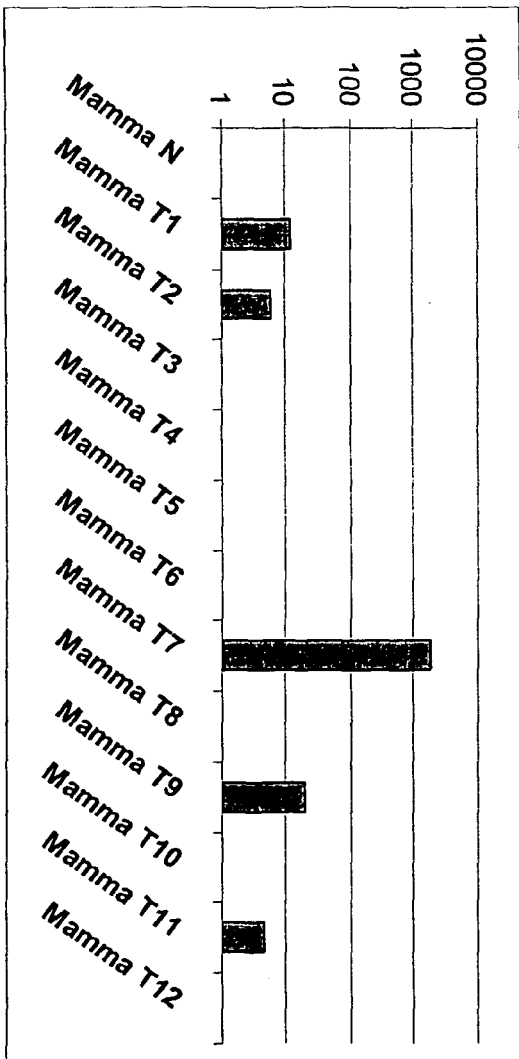


Abb. 29

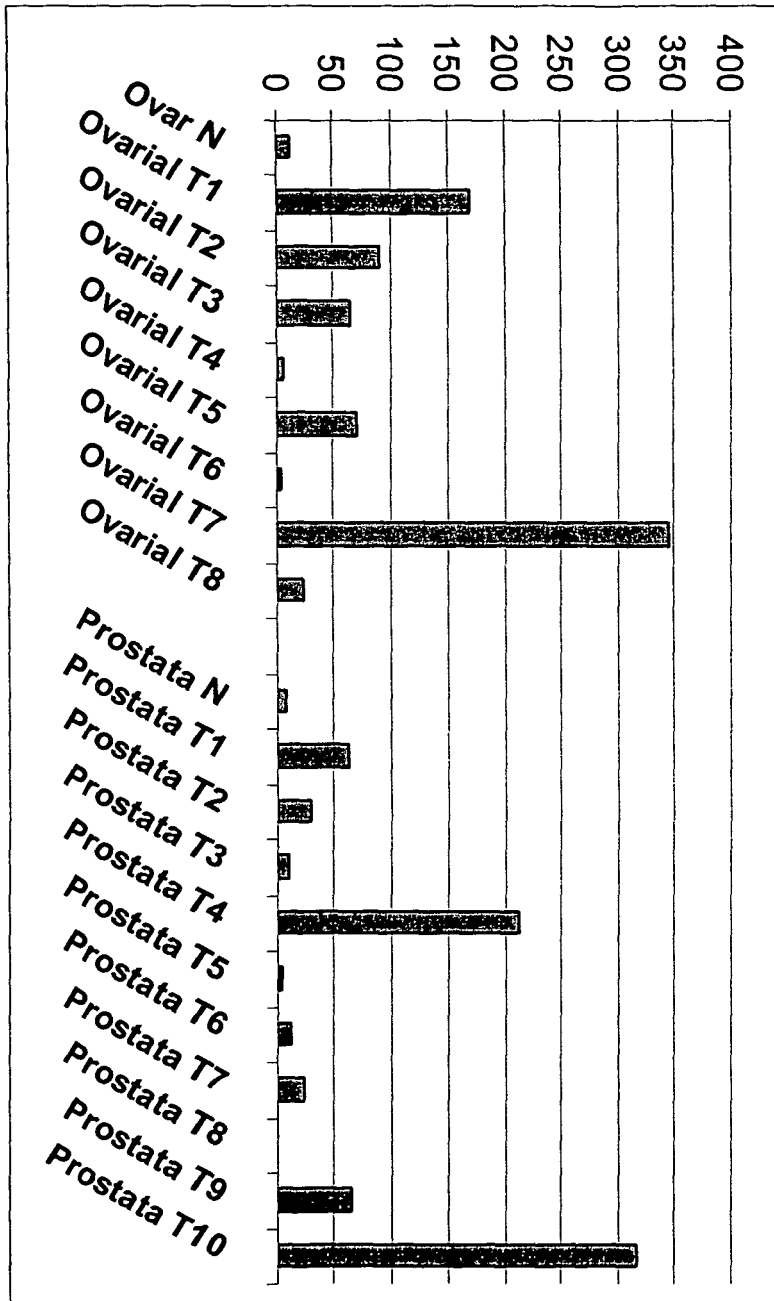


Abb. 30

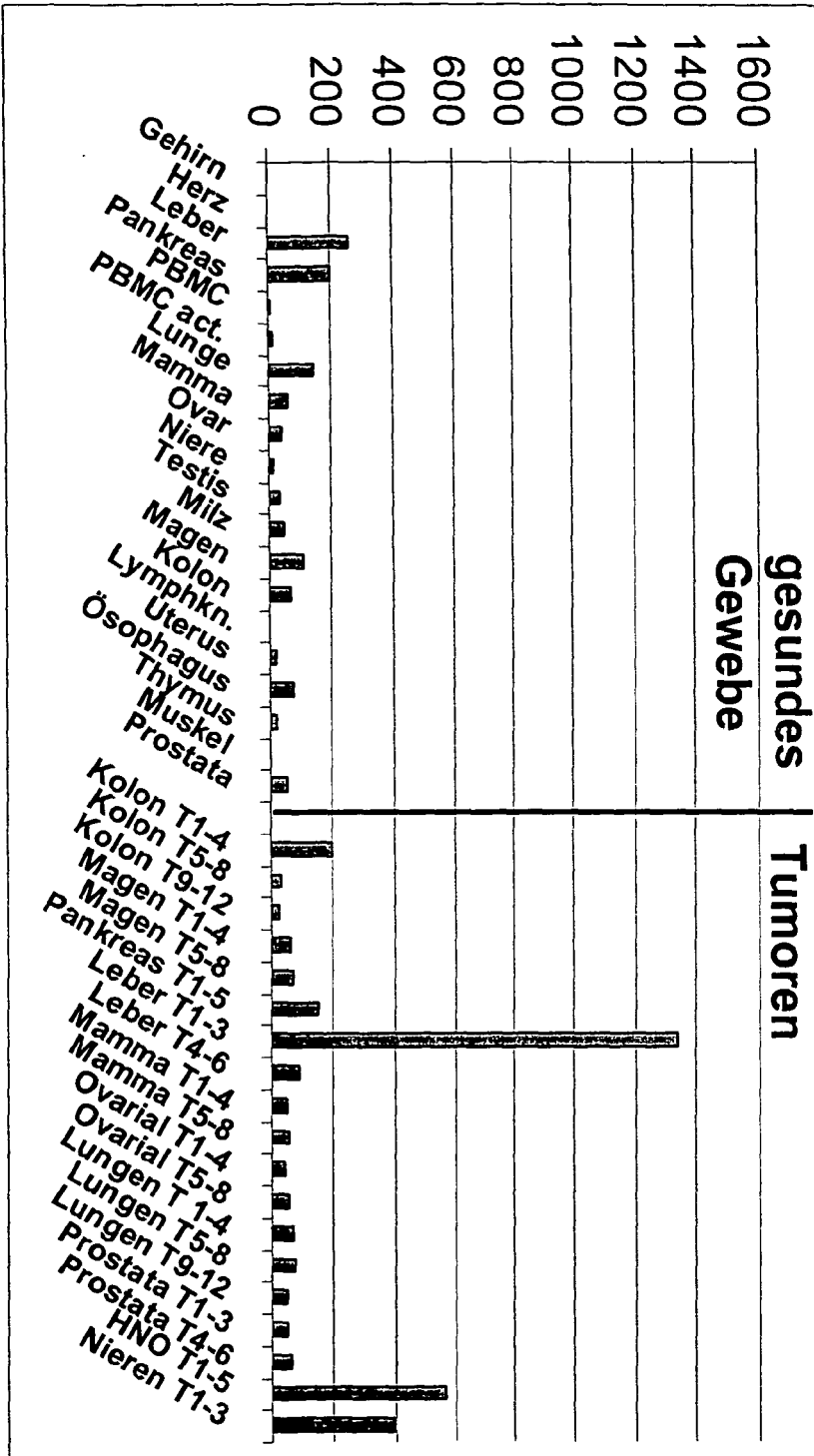


Abb. 31

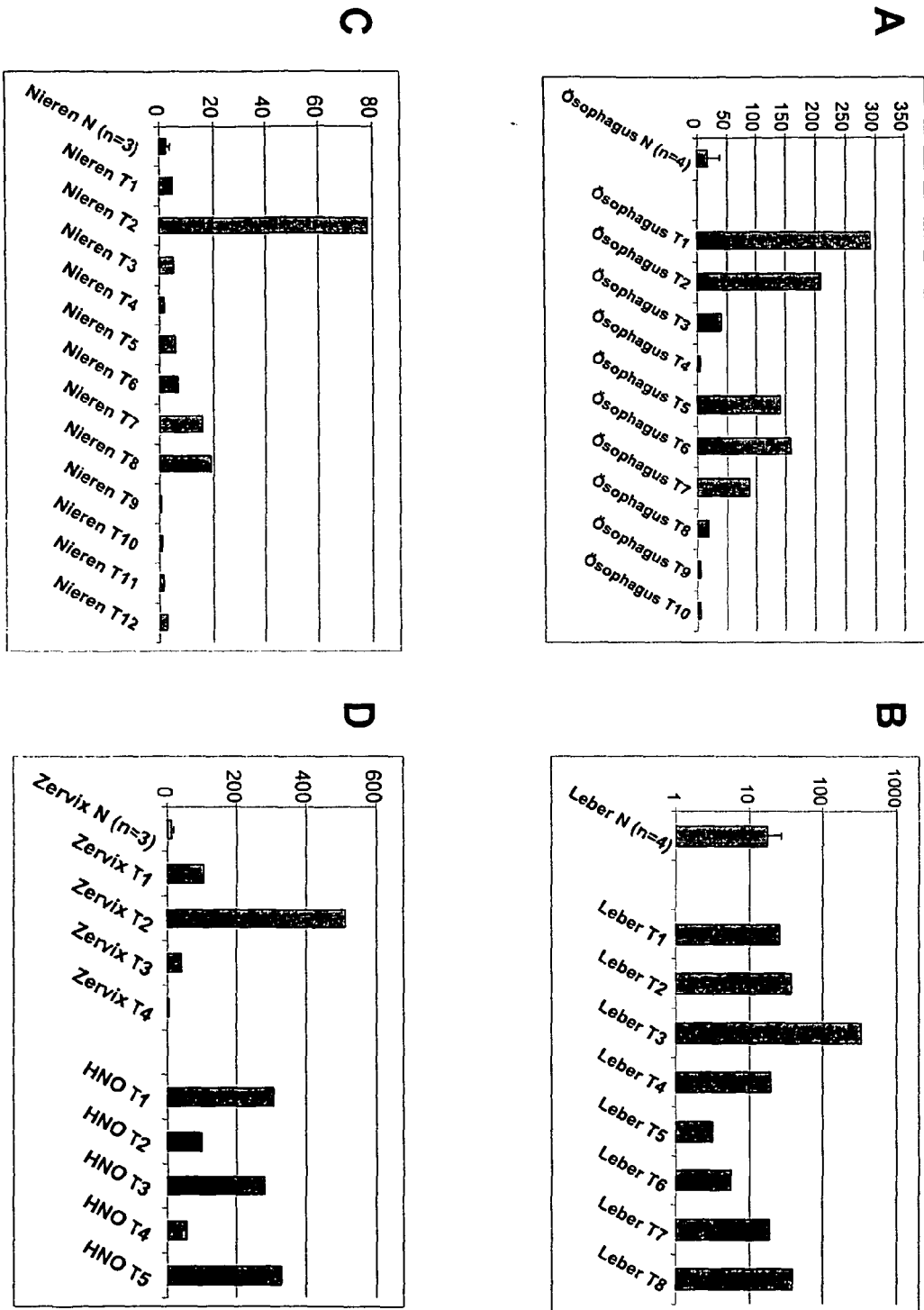


Abb. 32

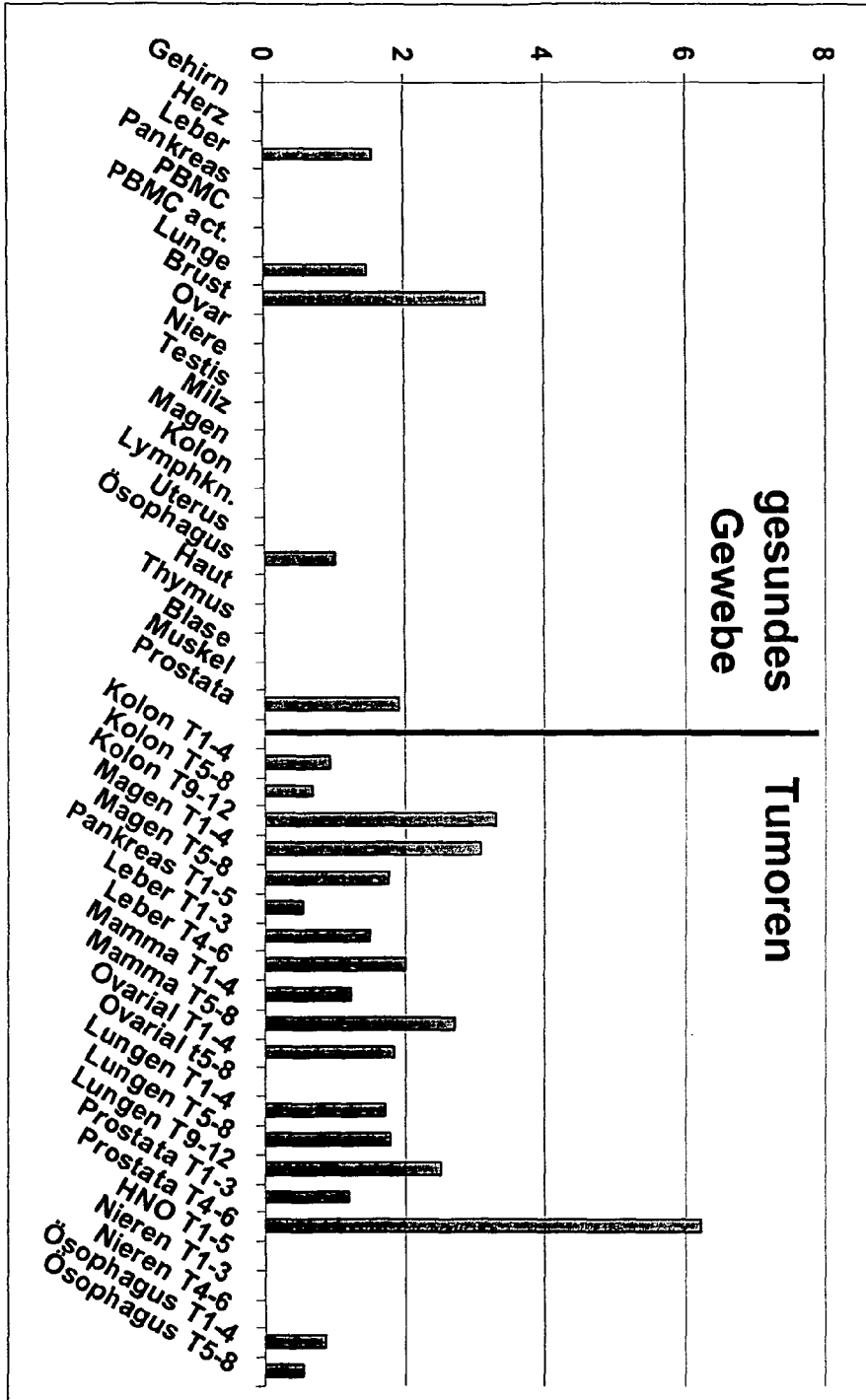
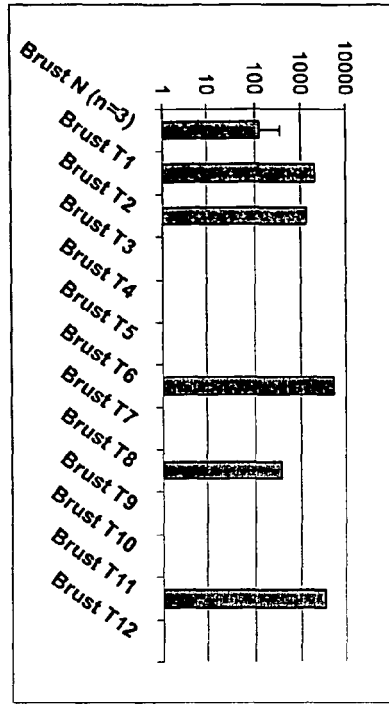
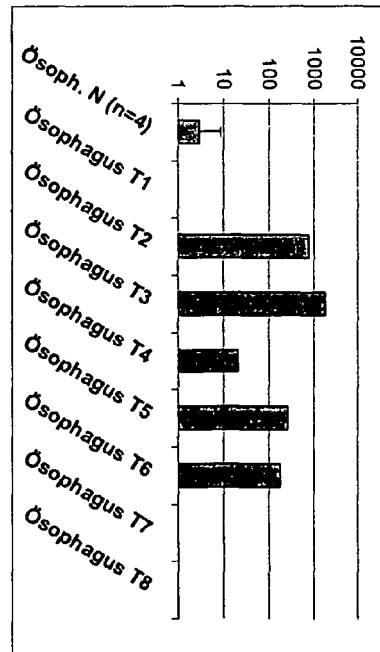


Abb. 33

A



B



C

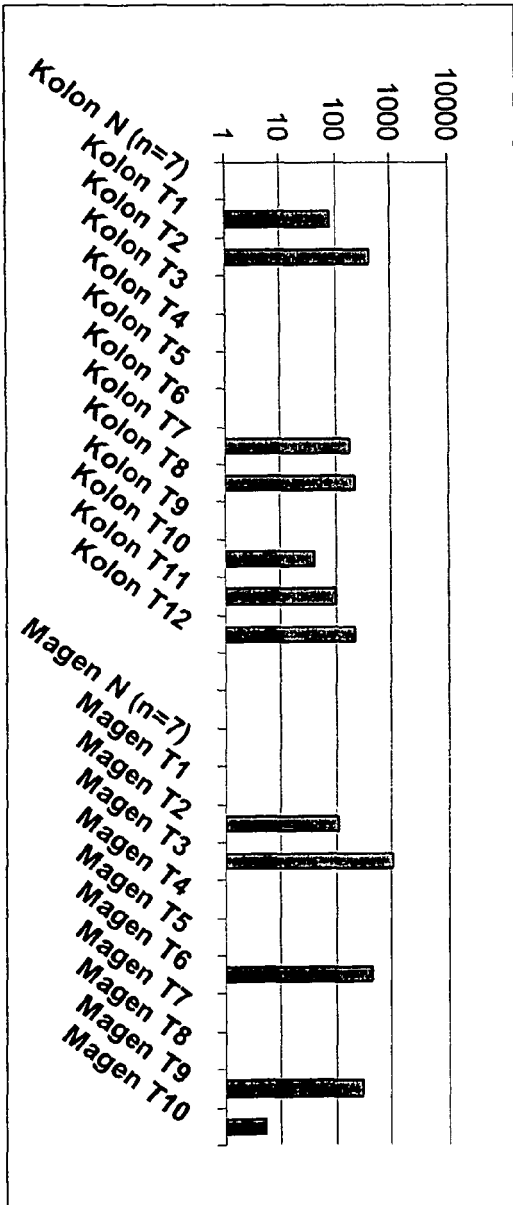
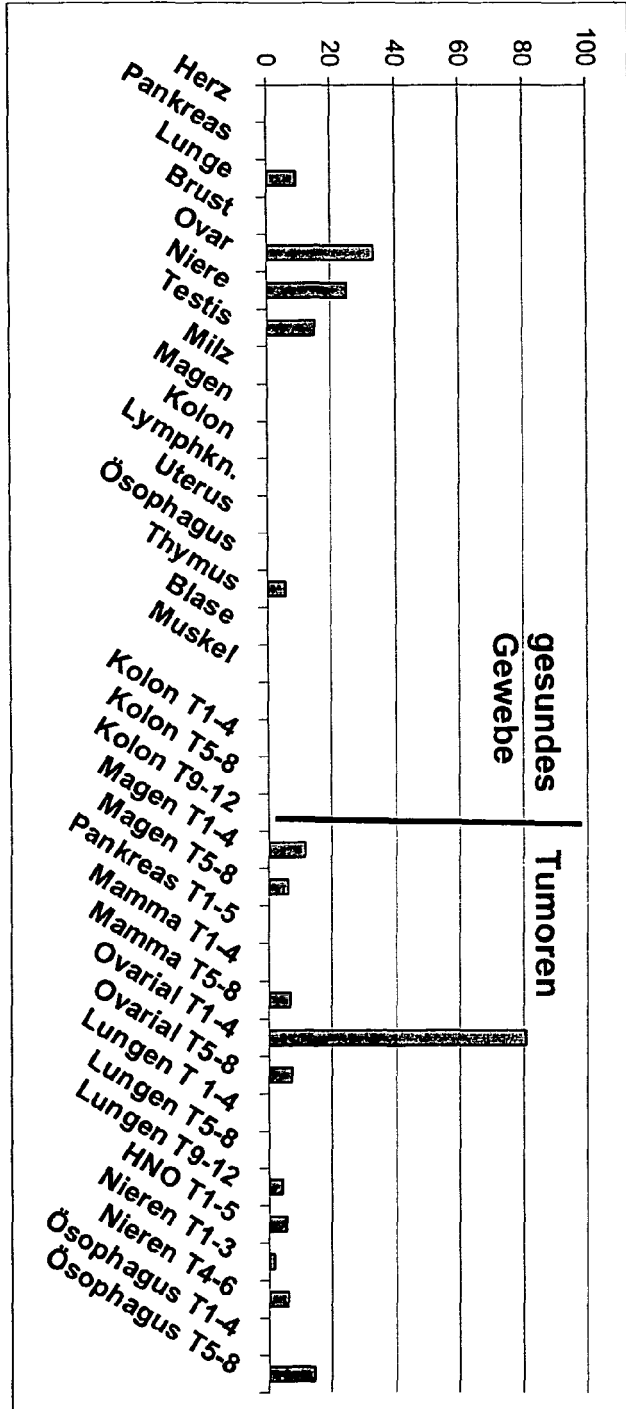


Abb. 34

A



B

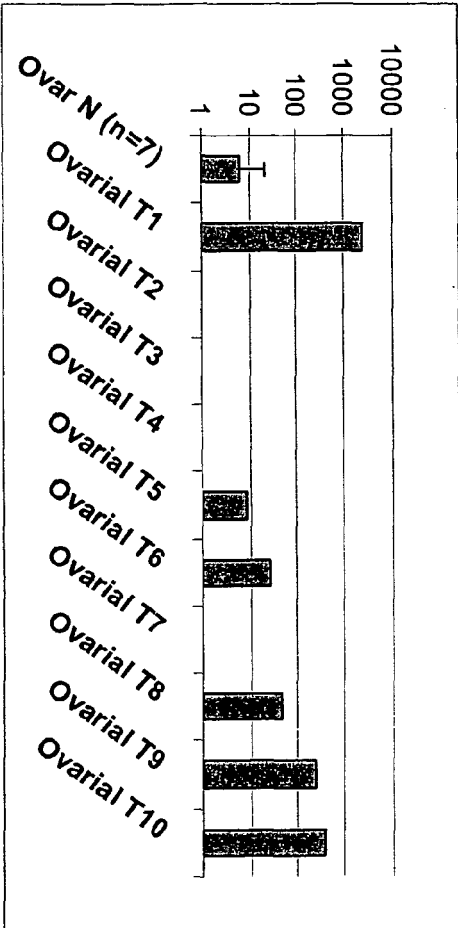


Abb. 35

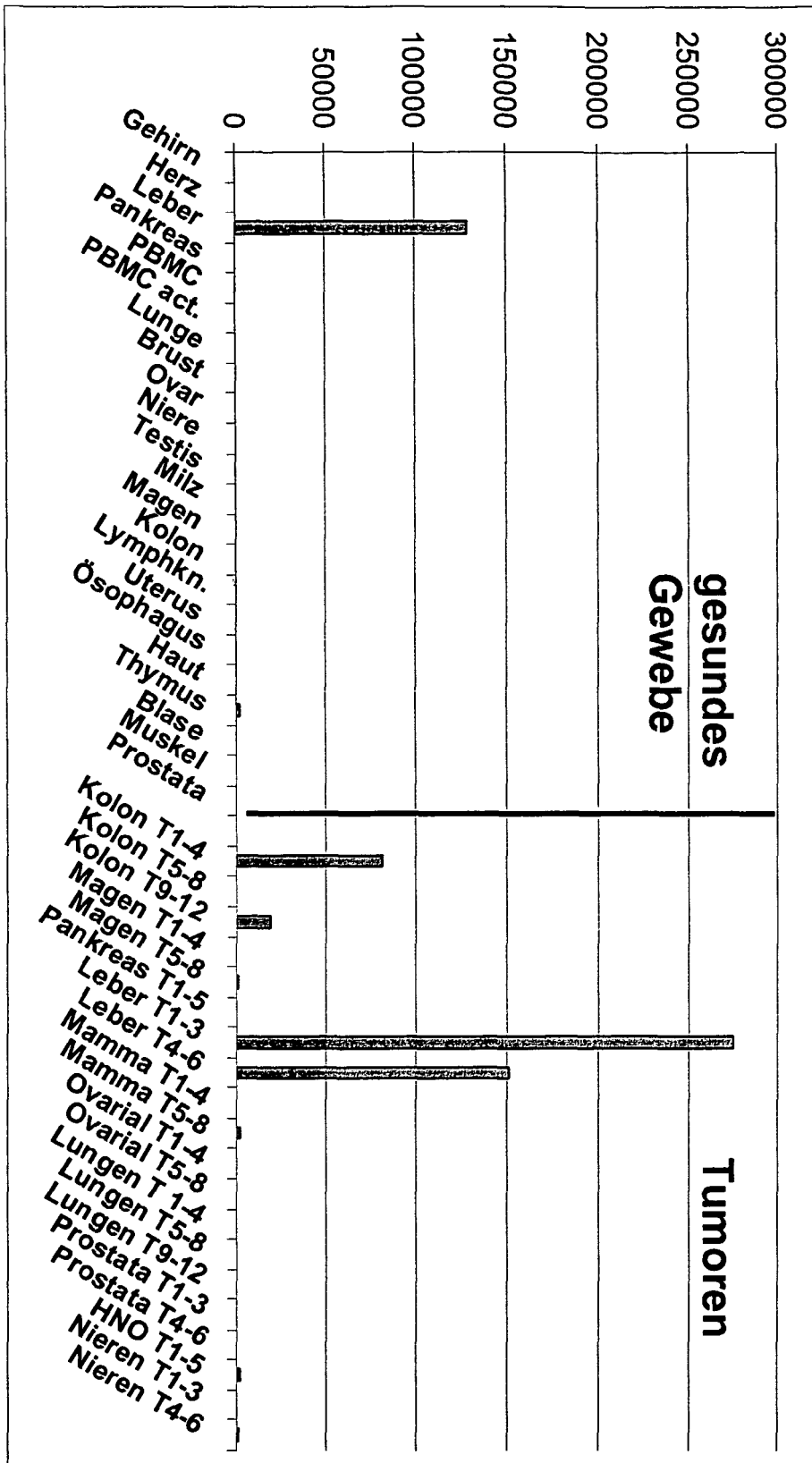


Abb. 36

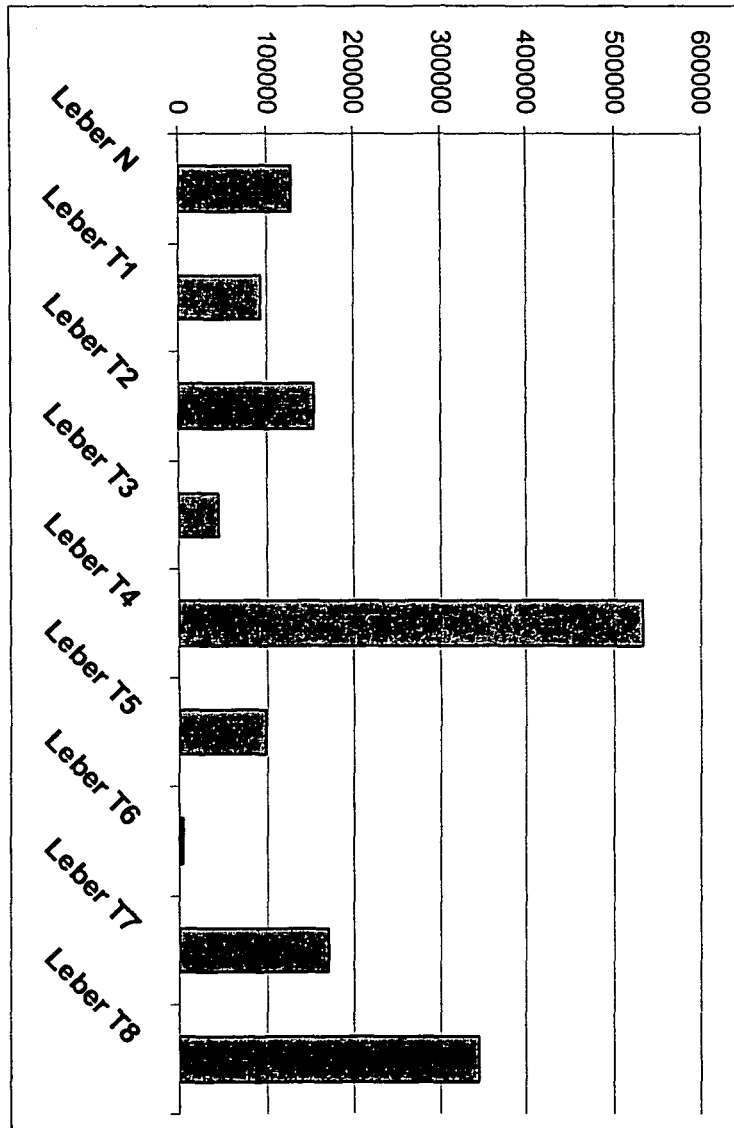


Abb. 37

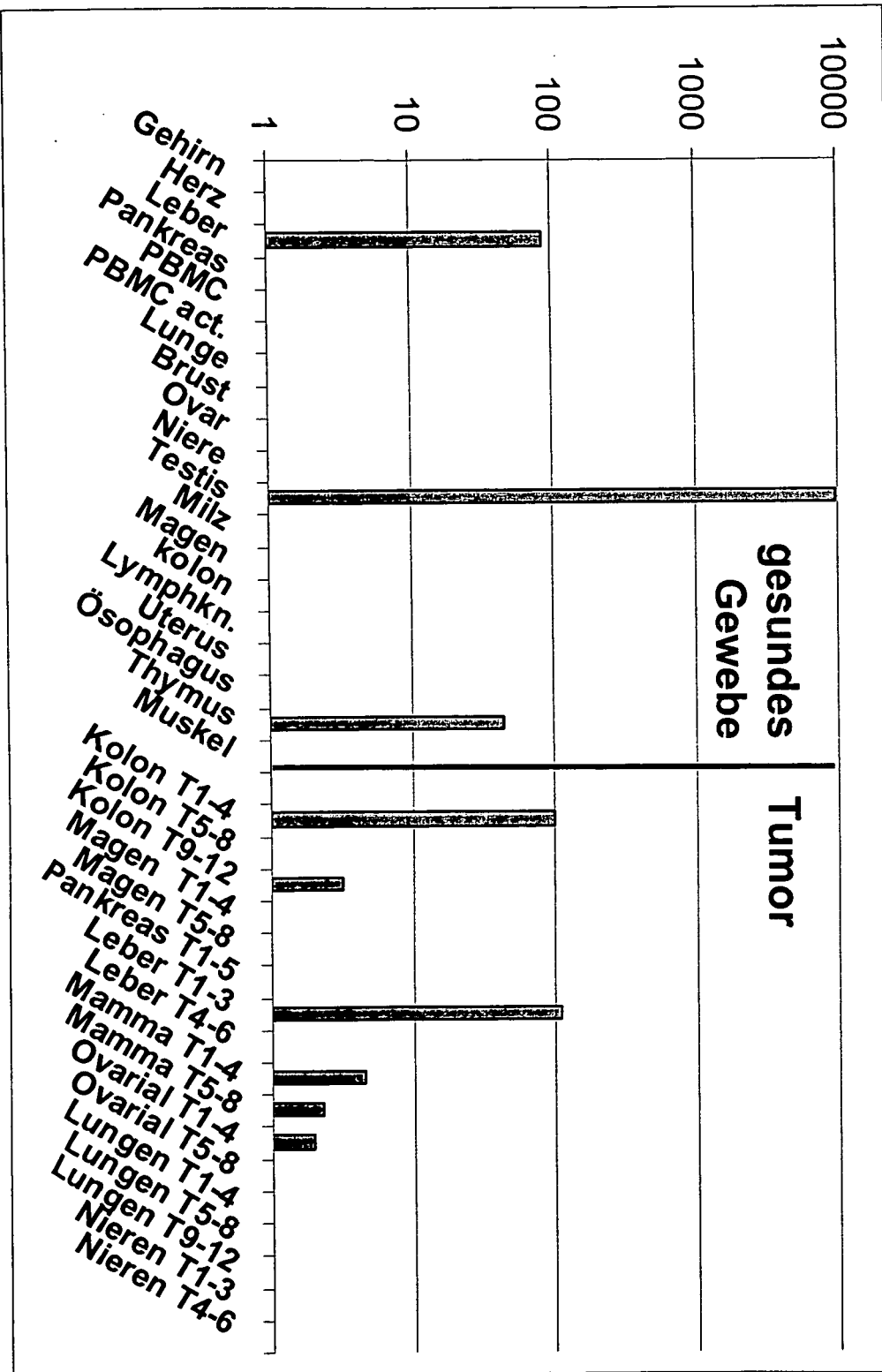


Abb. 38

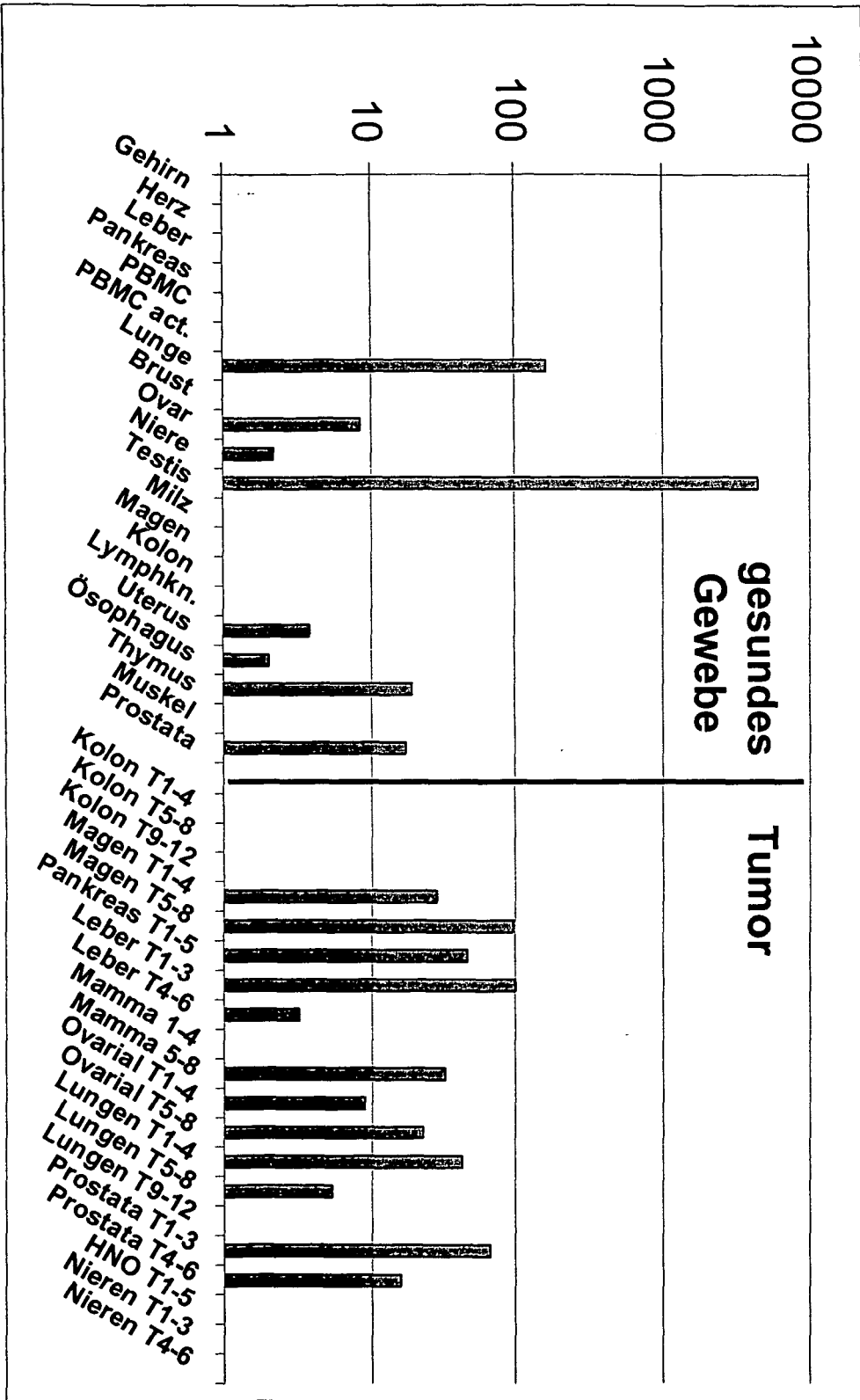


Abb. 39

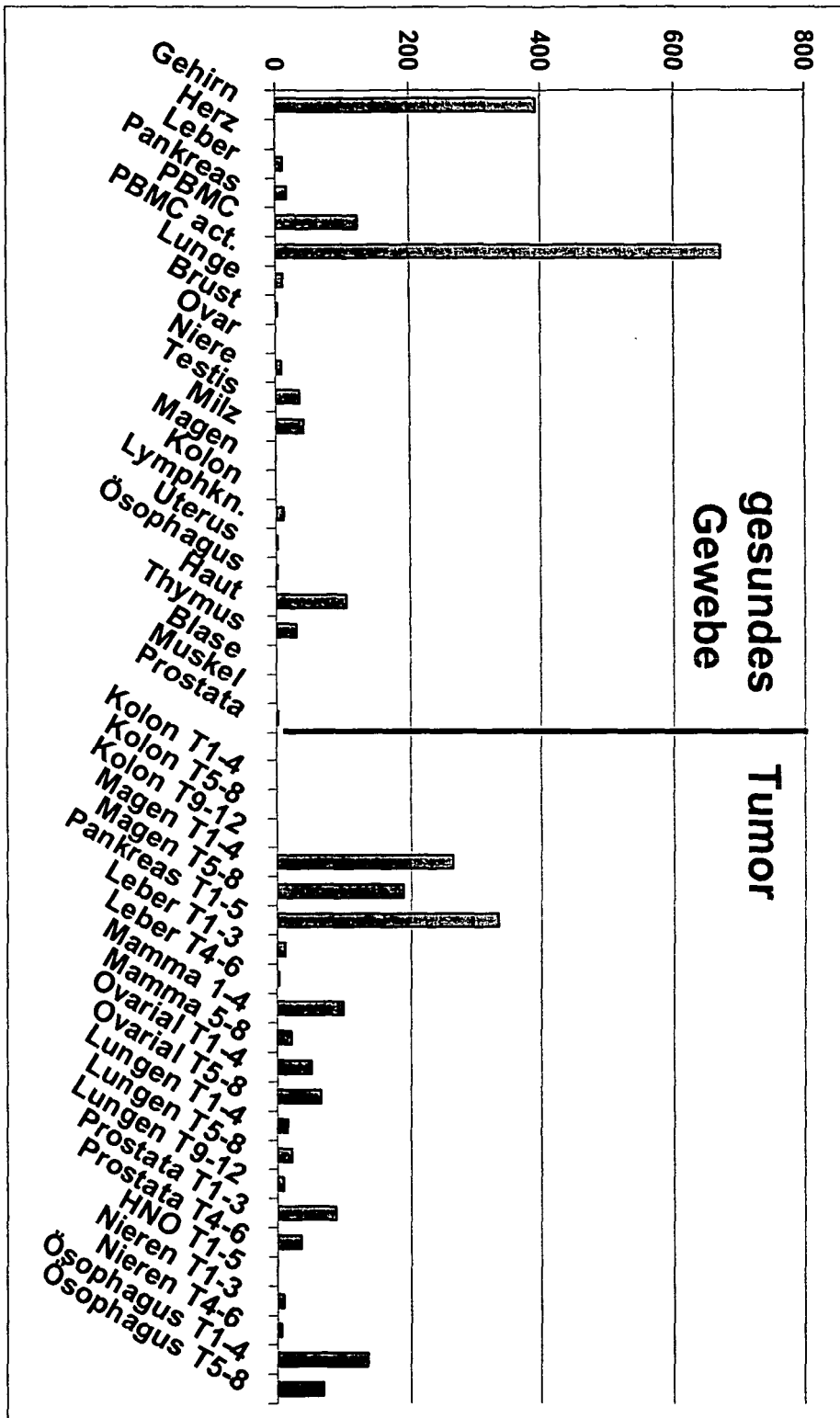
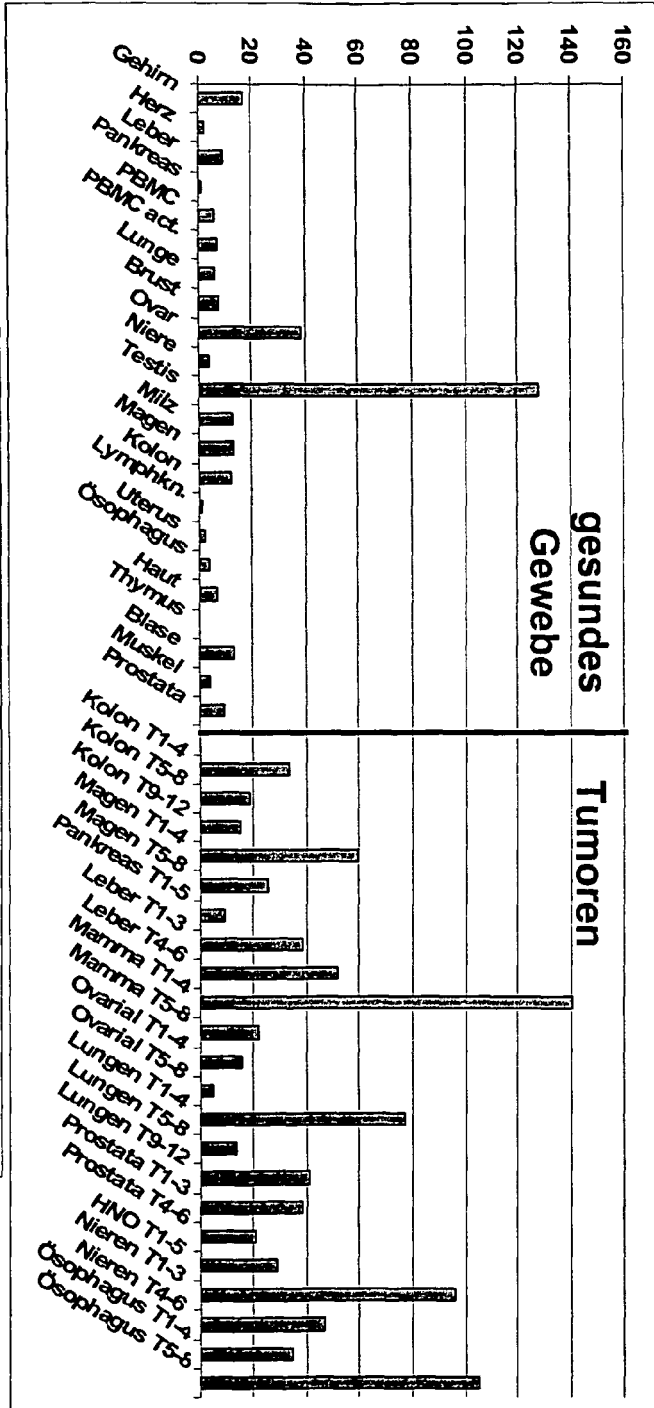


Abb. 40

A



B

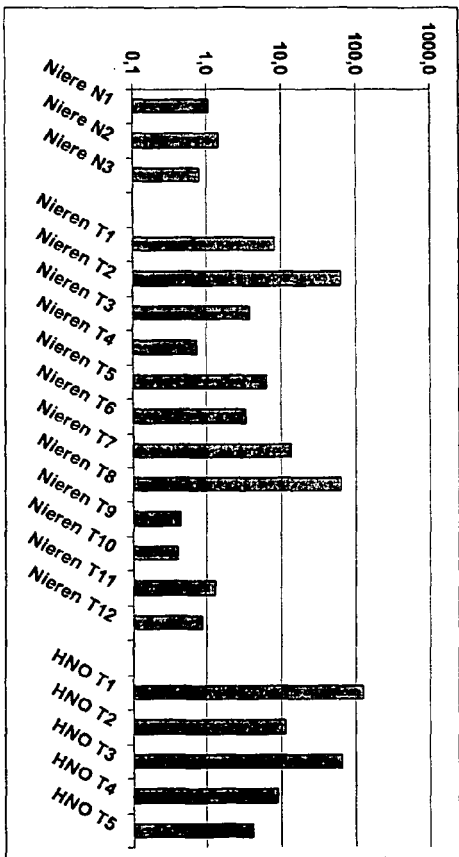
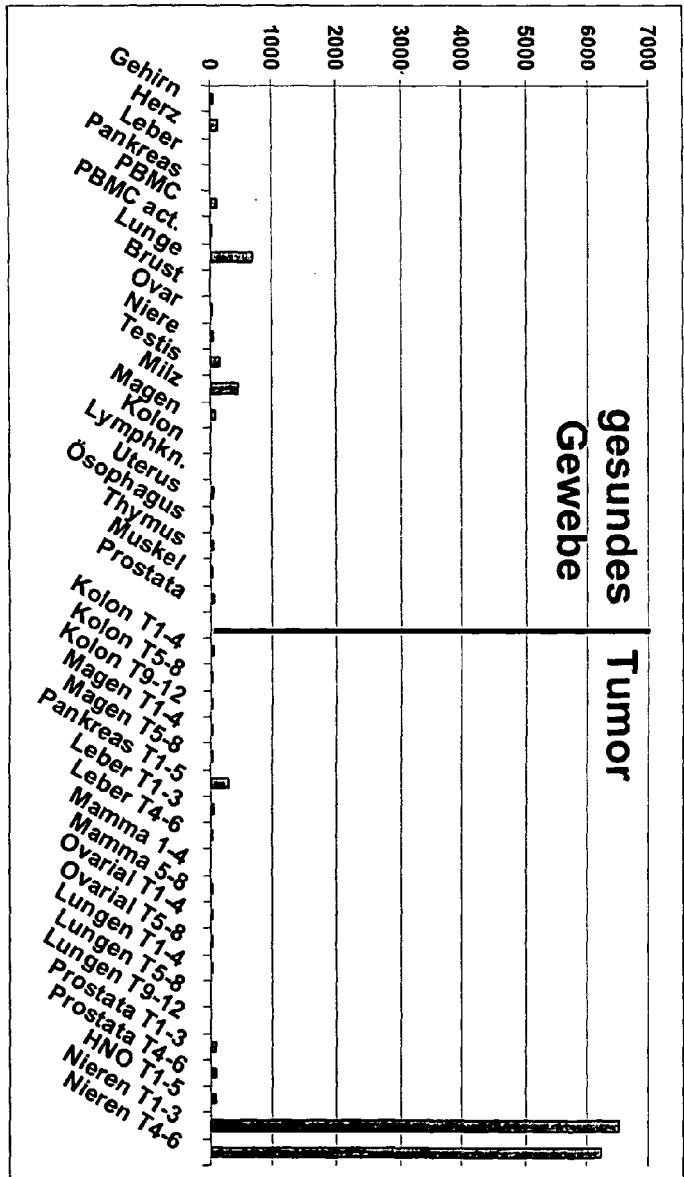


Abb. 41

A



B

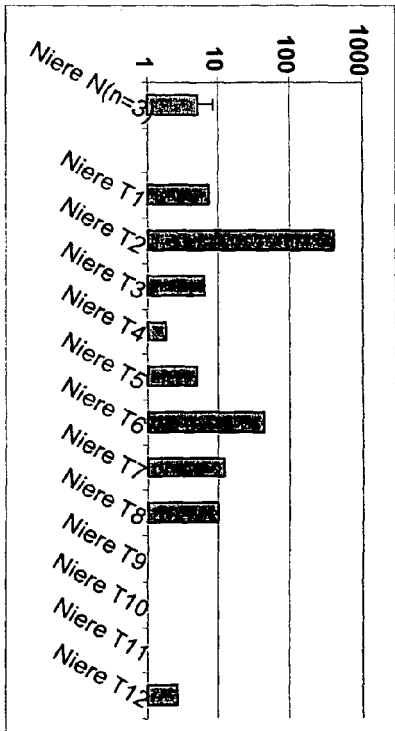


Abb. 42

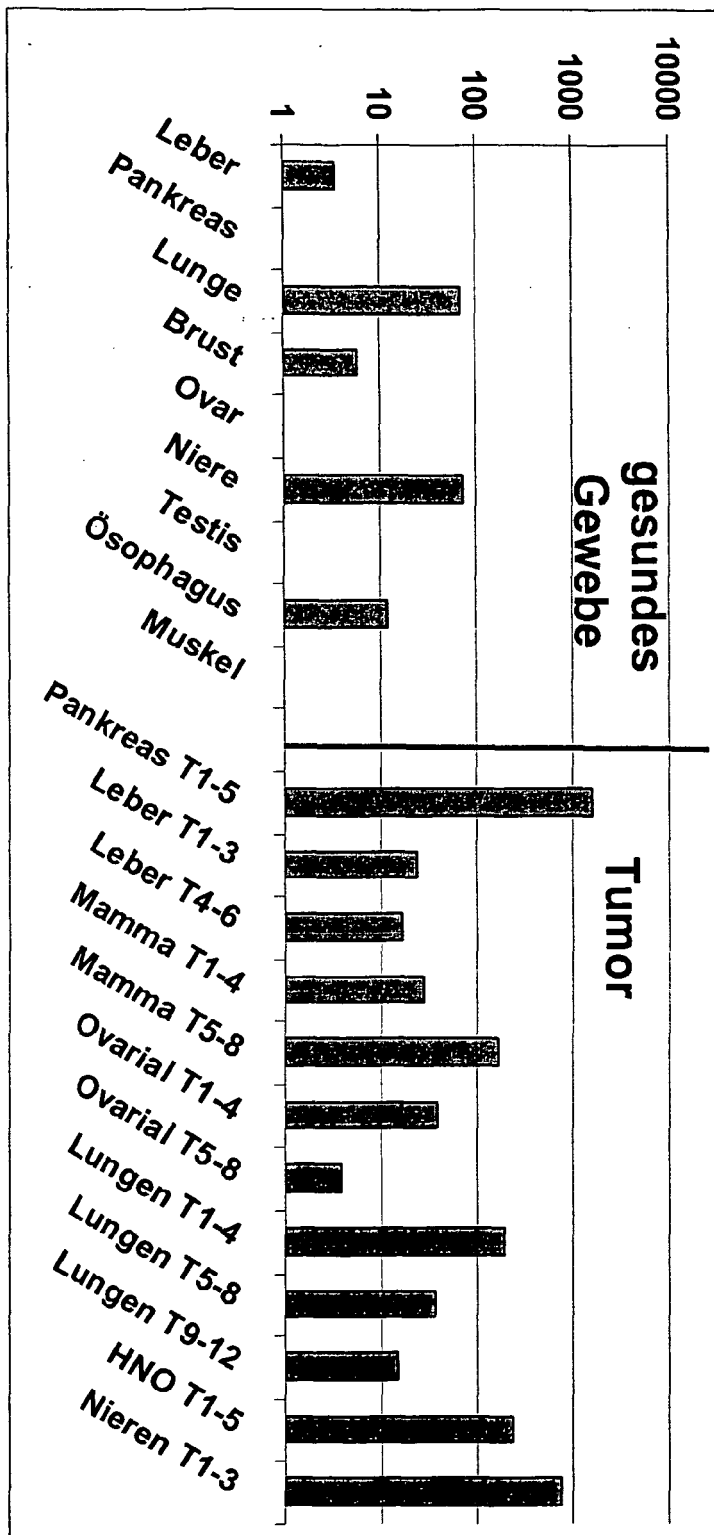
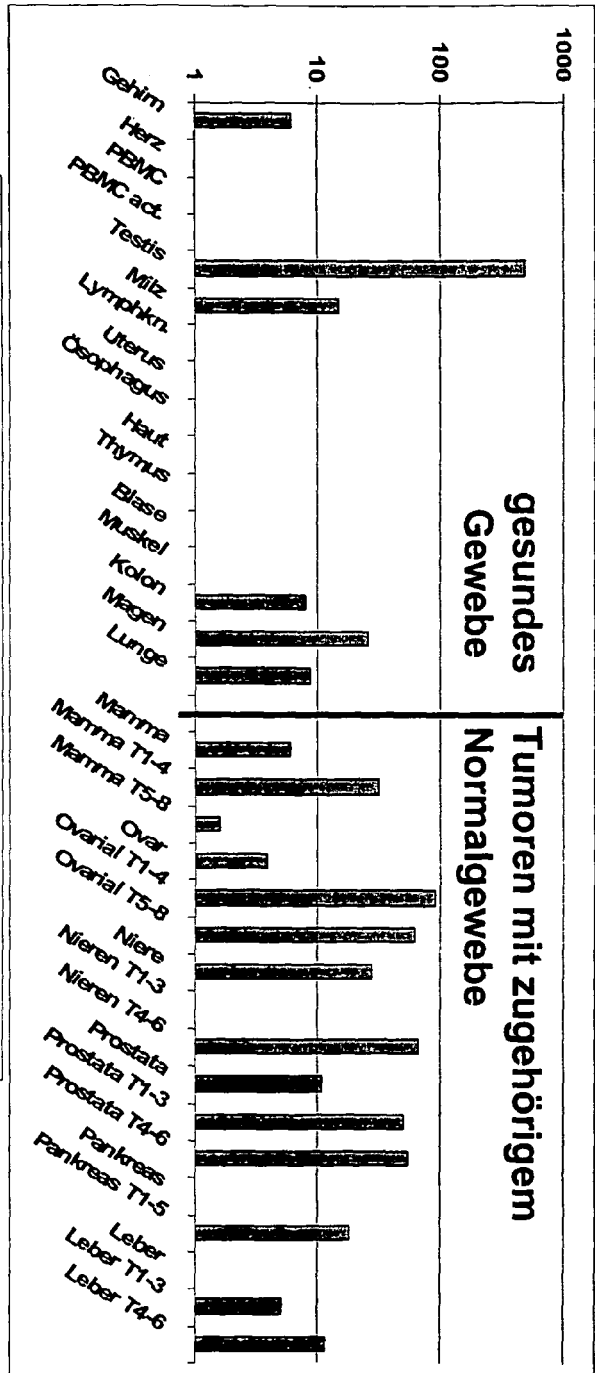


Abb. 43

A



B

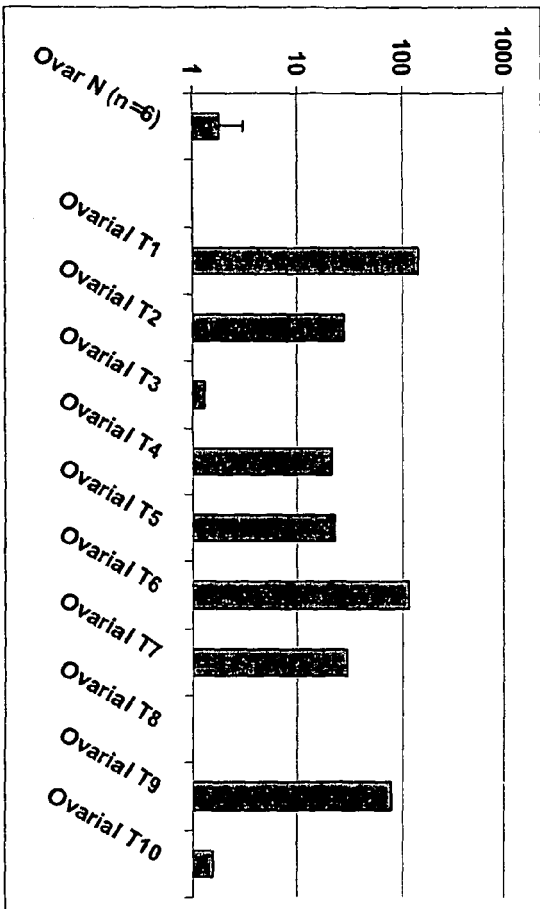
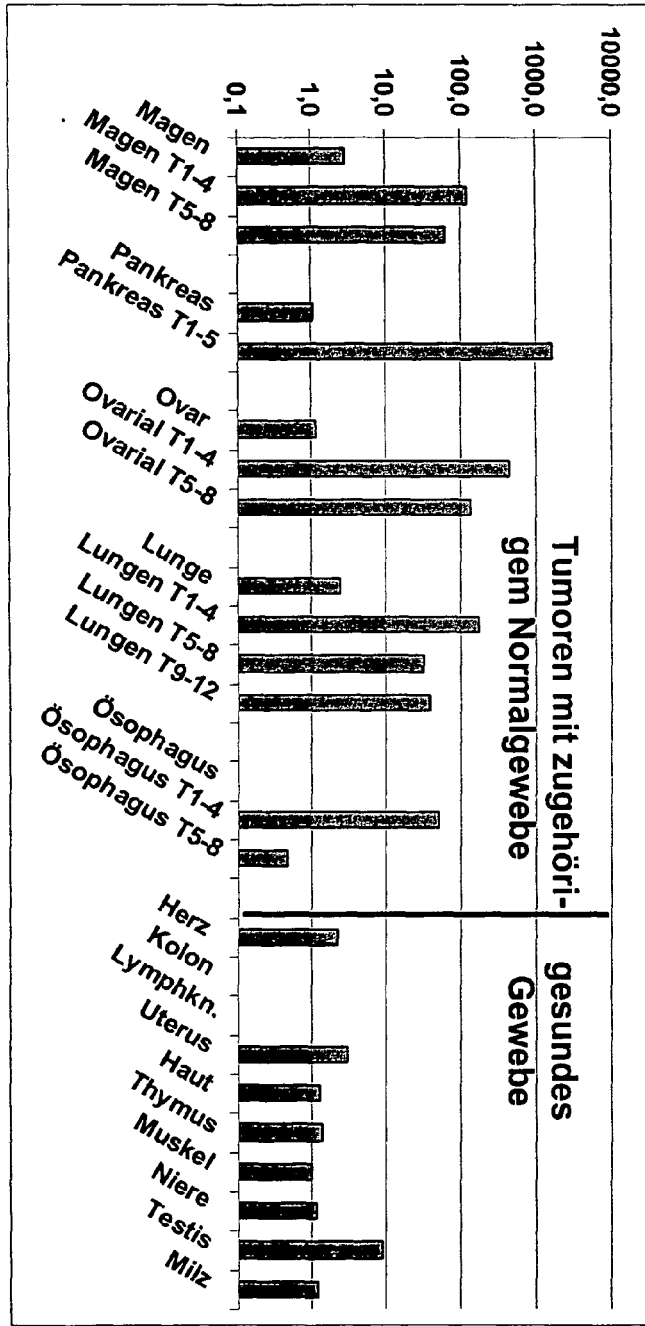


Abb. 44

A



B

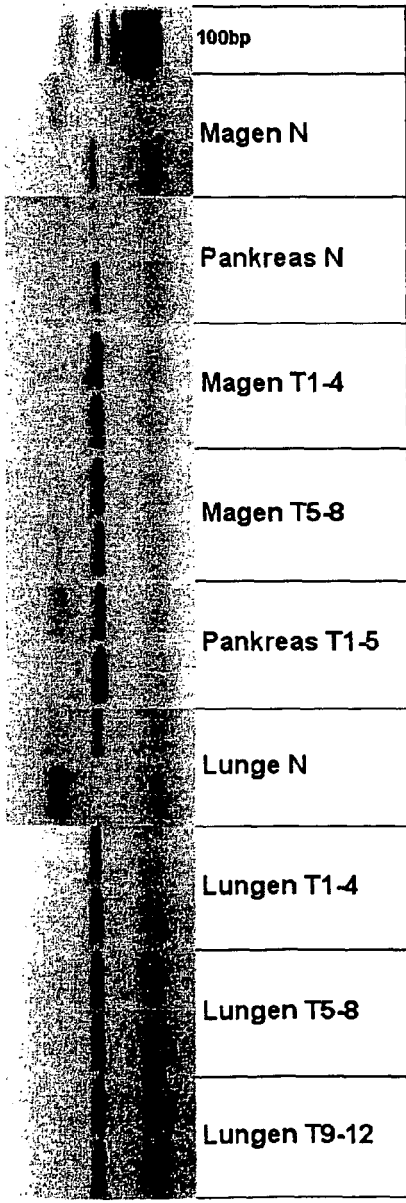


Abb. 45

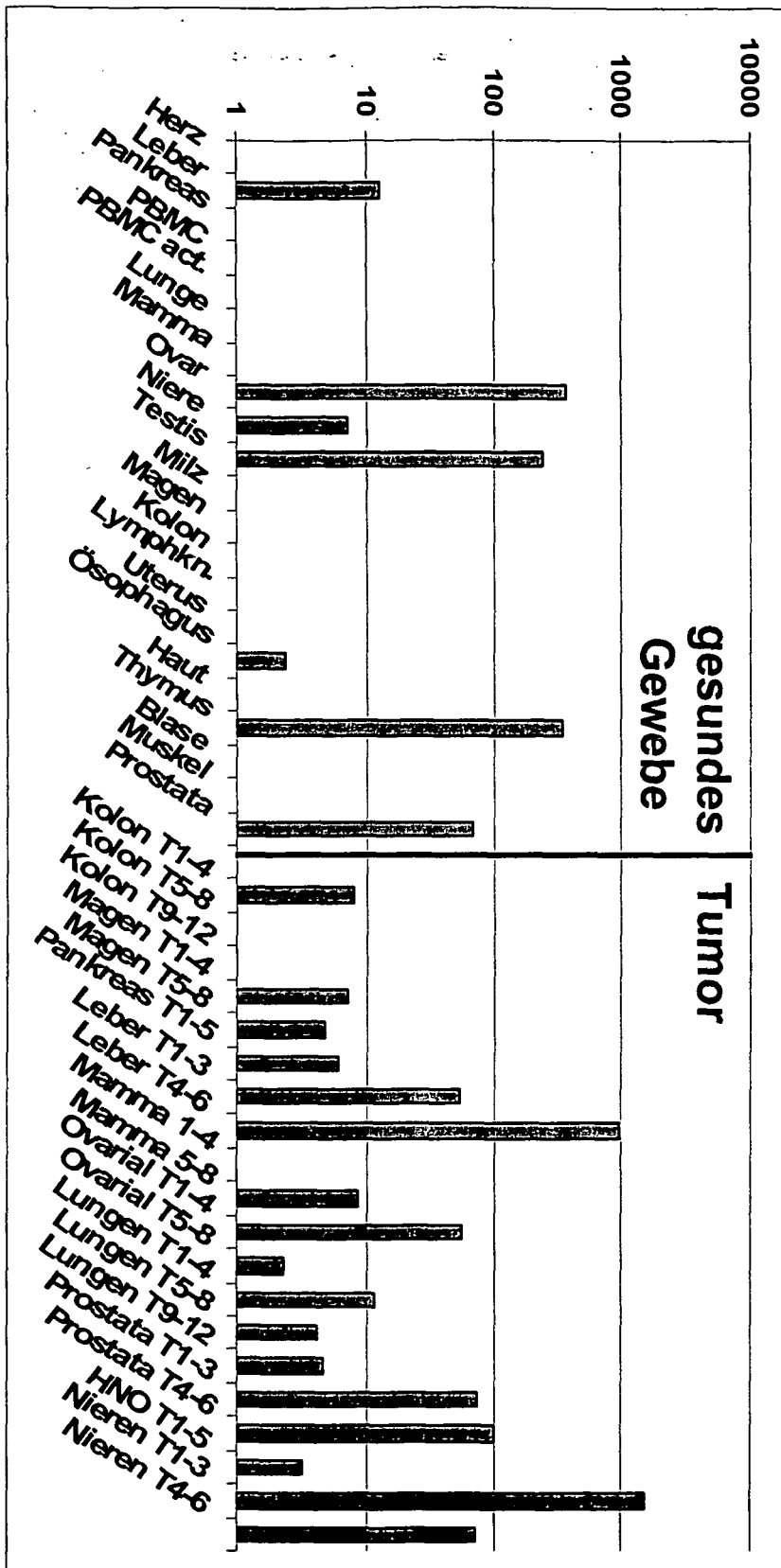


Abb. 46

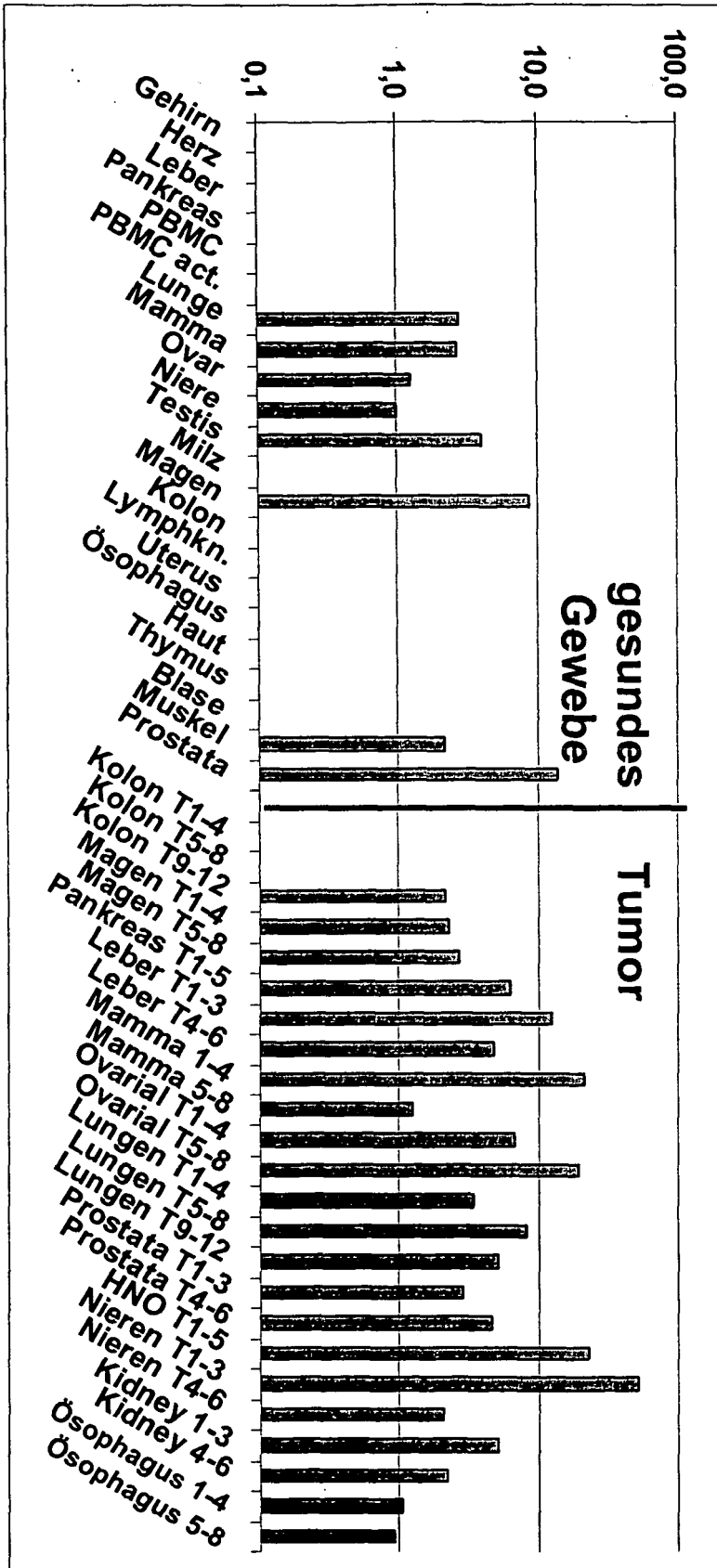


Abb. 47a

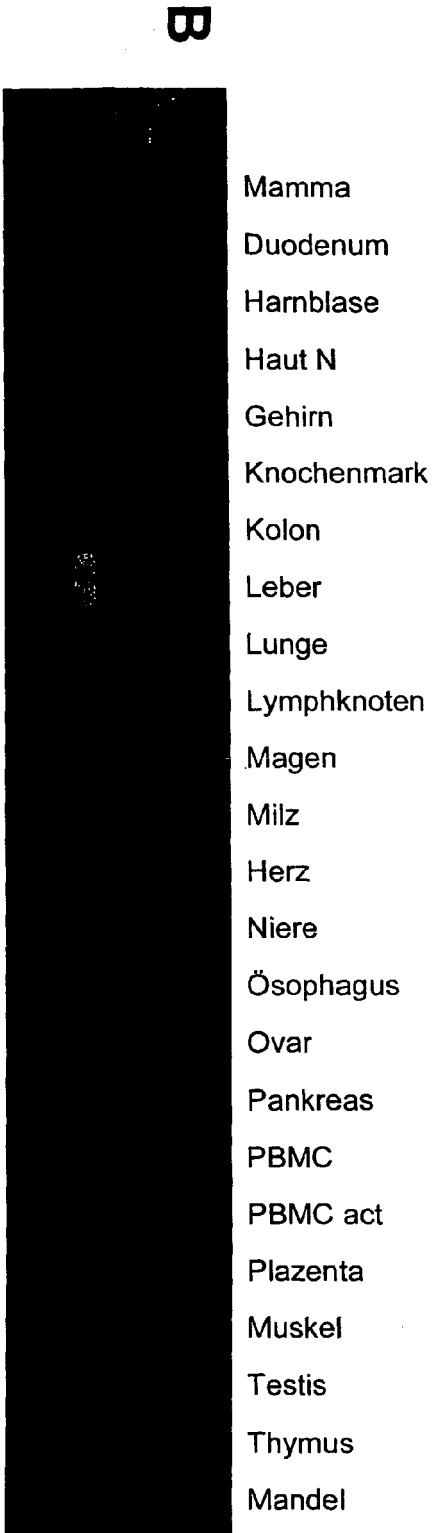
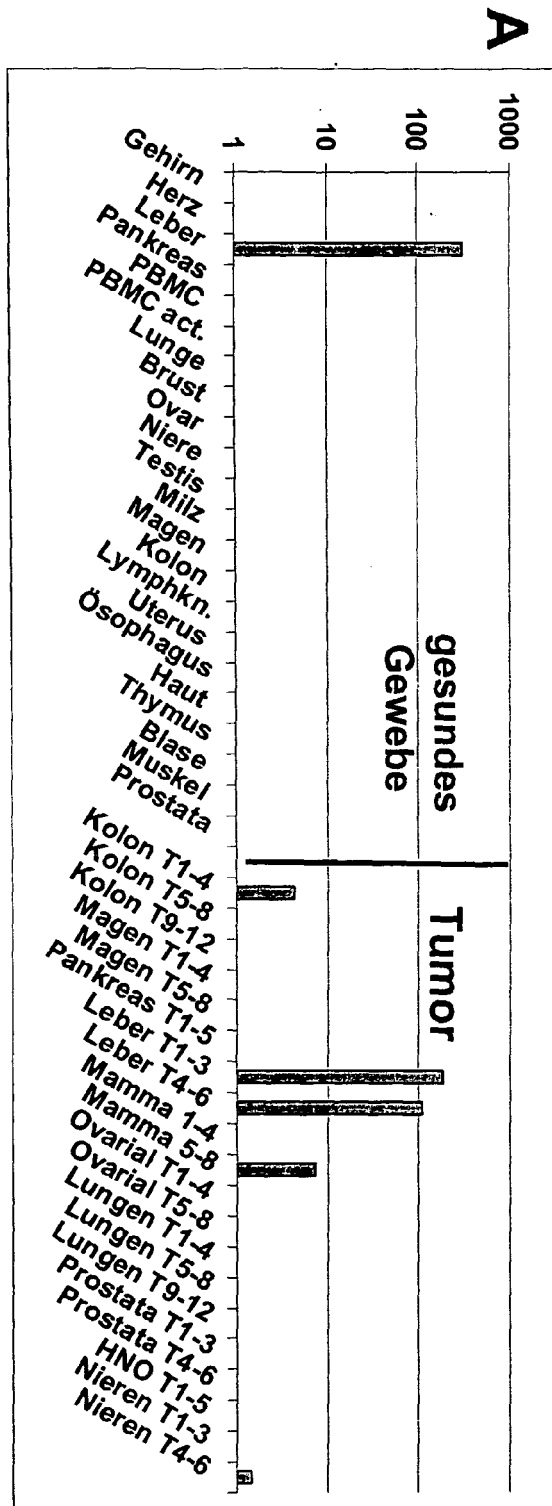
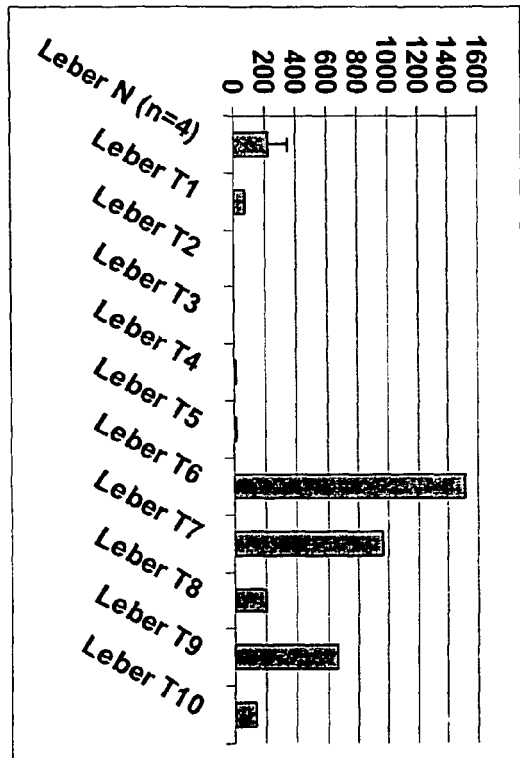


Abb. 47b

A



B

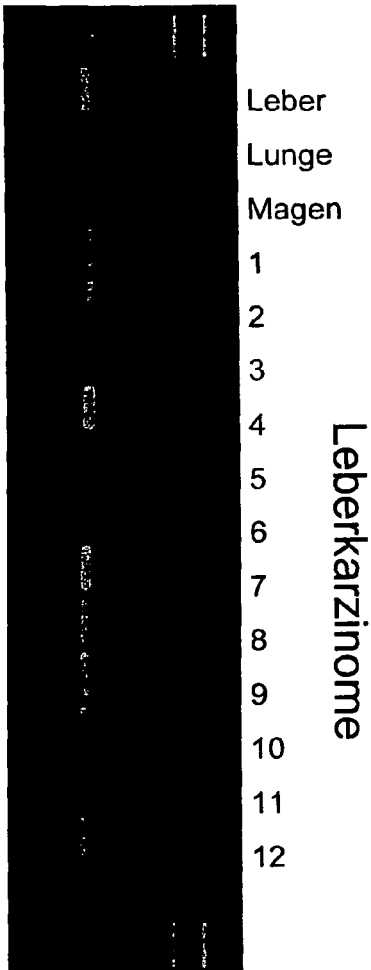


Abb. 48

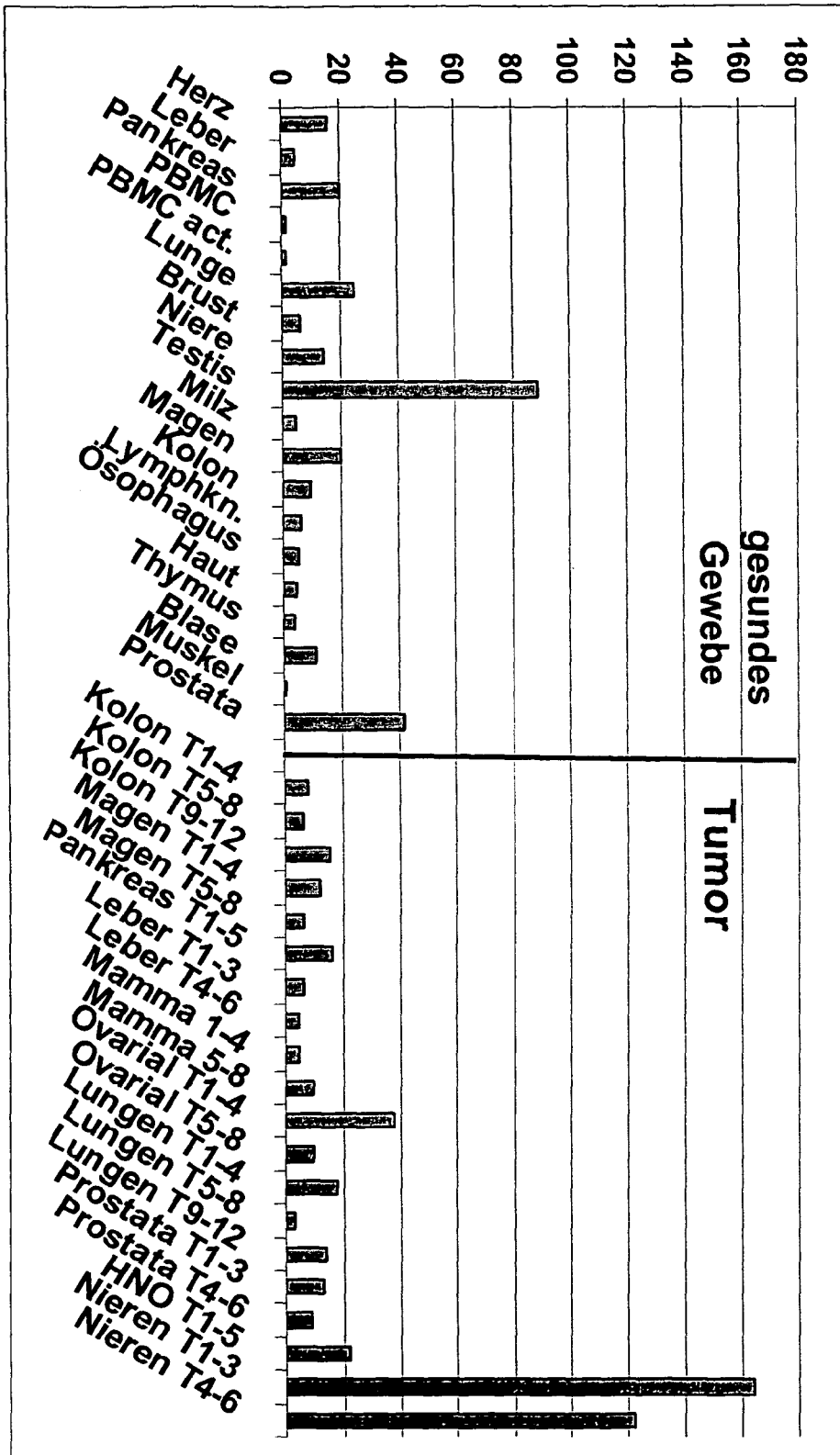
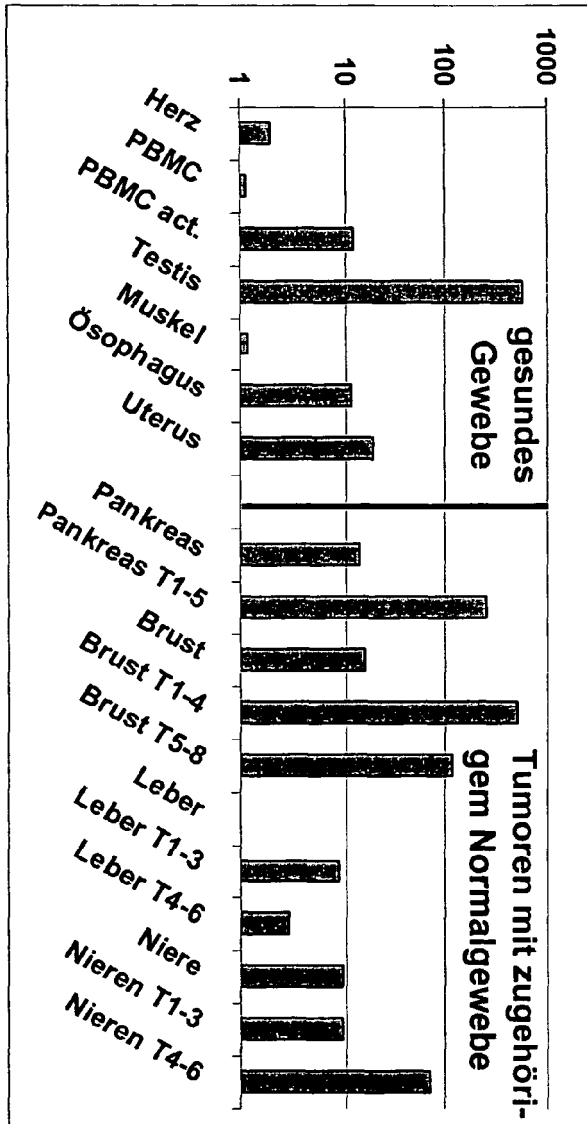
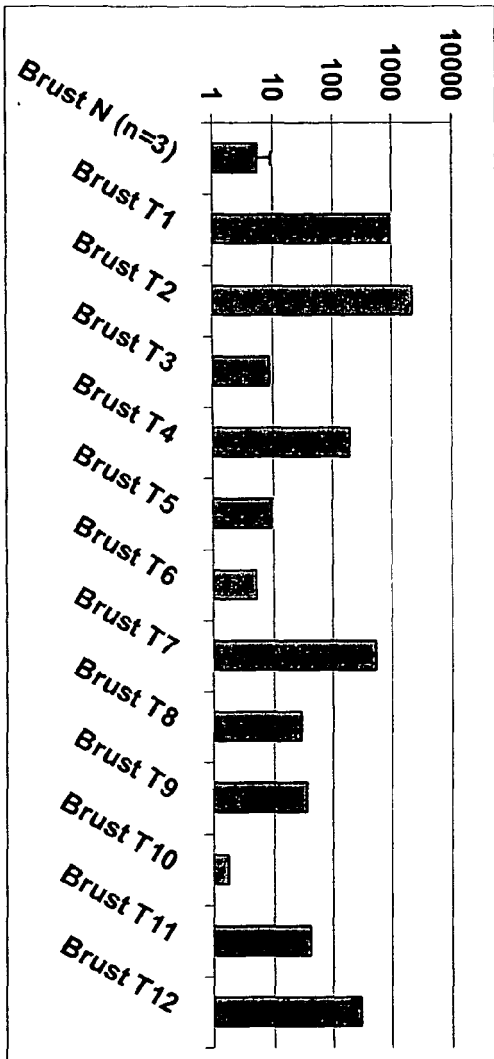


Abb. 49

A



B



## IN DER BESCHREIBUNG AUFGEFÜHRTE DOKUMENTE

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde ausschließlich zur Information des Lesers aufgenommen und ist nicht Bestandteil des europäischen Patentdokumentes. Sie wurde mit größter Sorgfalt zusammengestellt; das EPA übernimmt jedoch keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

## In der Beschreibung aufgeführte Patentdokumente

- WO 9204381 A [0111]
- WO 9633265 A [0121]
- WO 9633739 A [0129]
- EP 0879282 B [0162]

## In der Beschreibung aufgeführte Nicht-Patentliteratur

- **Pardoll.** *Nat. Med.*, 1998, vol. 4, 525-31 [0003]
- **van der Brugge et al.** *Science*, 1991, vol. 254, 1643-7 [0003]
- **Sahin et al.** *Curr. Opin. Immunol.*, 1997, vol. 9, 709-16 [0003]
- **Türeci et al.** *Mol. Med. Today*, 1997, vol. 3, 342-9 [0004]
- **Chen ; Old.** *Cancer J. Sci. Am.*, 1999, vol. 5, 16-7 [0004]
- **Marchand et al.** *Int. J. Cancer*, 1999, vol. 80, 219-30 [0004]
- **Knuth et al.** *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 2000, vol. 46, 46-51 [0004]
- **Schmitt et al.** *Nucleic Acids Res.*, 1999, vol. 27, 4251-60 [0009]
- **Vasmatzis et al.** *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 1998, vol. 95, 300-4 [0009]
- **Scheurle et al.** *Cancer Res.*, 2000, vol. 60, 4037-43 [0009]
- **De Smet C. et al.** *Mol. Cell Biol.*, 2004, vol. 24, 4781-90 [0022]
- **De Smet C. et al.** *Mol. Cell Biol.*, 1999, vol. 19, 7327-35 [0022]
- **De Smet C. et al.** *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 1996, vol. 93, 7149-53 [0022]
- **Durand ; Seta.** *Clin. Chem.*, vol. 46, 795-8052000 [0023]
- **Granovsky et al.** *Nat. Med.*, 2000, vol. 6, 306-312 [0023]
- **Clark SJ et al.** *Nucleic Acids Res.*, 1994, vol. 22 (15), 2990-7 [0040]
- **Molecular Cloning: A Laboratory Manual.** Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989 [0074]
- **Current Protocols in Molecular Biology.** John Wiley & Sons, Inc, [0074]
- **Anderson et al.** *J. Immunol.*, 1989, vol. 143, 1899-1904 [0106] [0107] [0172] [0173]
- **Gardsvoll.** *J. Immunol. Methods*, 2000, vol. 234, 107-116 [0106] [0107] [0172]
- **Kayyem et al.** *Eur. J. Biochem.*, 1992, vol. 208, 1-8 [0106] [0172]
- **Spiller et al.** *J. Immunol. Methods*, 1999, vol. 224, 51-60 [0106] [0172]
- **von Philip Shepherd ; Christopher Dean.** *Monoclonal Antibodies: A Practical Approach* [0107] [0173]
- **von Ed Harlow ; David Lane.** *Antibodies: A Laboratory Manual* [0107] [0173] [0176]
- **von Edward Harlow ; David Lane ; Ed Harlow.** *Using Antibodies: A Laboratory Manual: Portable Protocol NO* [0107] [0173] [0176]
- **Azorsa et al.** *J. Immunol. Methods*, 1999, vol. 229, 35-48 [0107] [0173]
- **Clark, W.R.** *The Experimental Foundations of modern Immunology.* Wiley & Sons, Inc, 1986 [0108]
- **Roitt, I.** *Essential Immunology.* Blackwell Scientific Publications, 1991 [0108]
- **de Wildt et al.** *J. Immunol. Methods*, 1997, vol. 207, 61-67 [0110] [0176]
- **Goodman ; Gilman.** *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* McGraw-Hill, Inc, 1990 [0116]
- **Altman et al.** *Science*, 1996, vol. 274, 94-96 [0122]
- **Dunbar et al.** *Curr. Biol.*, 1998, vol. 8, 413-416 [0122]
- **Greenberg.** *J. Immunol.*, 1986, vol. 136 (5), 1917 [0123]
- **Riddel et al.** *Science*, 1992, vol. 257, 238 [0123]
- **Lynch et al.** *J. Immunol.*, 1991, vol. 21, 1403-1410 [0123]
- **Kast et al.** *Cell*, 1989, vol. 59, 603-614 [0123]
- **Stanislawski et al.** *Nat. Immunol.*, 2001, vol. 2, 962-70 [0124]
- **Kessels et al.** *Nat. Immunol.*, 2001, vol. 2, 957-61 [0124]
- **Ossendorp et al.** *Immunol. Lett.*, 2000, vol. 74, 75-9 [0127]
- **Ossendorp et al.** *J. Exp. Med.*, 1998, vol. 187, 693-702 [0127]
- **Maloy et al.** *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001, vol. 98, 3299-303 [0127]
- **Keogh et al.** *J. Immunol.*, 2001, vol. 167, 787-96 [0127]
- **Appella et al.** *Biomed. Pept. Proteins Nucleic Acids*, 1995, vol. 1, 177-84 [0127]
- **Wentworth et al.** *Mol. Immunol.*, 1995, vol. 32, 603-12 [0127]
- **So et al.** *Mol. Cells*, 1997, vol. 7, 178-186 [0129]

- **Krieg et al.** *Nature*, 1995, vol. 374, 546-9 [0129]
- *Science*, 1995, vol. 268, 1432-1434 [0130]
- **Zheng, P. et al.** *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, vol. 95 (11), 6284-6289 [0131]
- **Gajewski et al.** *J. Immunol.*, 1995, vol. 154, 5637-5648 [0132]
- **Ridge et al.** *Nature*, 1998, vol. 393, 474 [0133]
- **Bennett et al.** *Nature*, 1998, vol. 393, 478 [0133]
- **Schönberger et al.** *Nature*, 1998, vol. 393, 480 [0133]
- **Sambrook et al.** *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989 [0155] [0171]
- **Pruitt et al.** *Trends Genet*, Januar 2000, vol. 16 (1), 44-47 [0157]
- **Boguski et al.** *Nat. Genet*, 1993, vol. 4 (4), 332-333 [0158]
- **Altschu et al.** *Nucleic Acids Res.*, 1997, vol. 25, 3389-3402 [0158]
- **Chomczynski ; Sacchi.** *Anal. Biochem.*, 1987, vol. 162, 156-159 [0164]
- *Current Protocols in Molecular Biology*. John Wiley & Sons Ltd., Wiley InterScience [0169] [0175]
- **Gardsvoll.** *J. Immunol. Methods.*, 2000, vol. 234, 107-116 [0173]
- **Jung et al.** *Mol. Cells*, 2001, vol. 12, 41-49 [0175]
- **Kasinrerk et al.** *Hybrid Hybridomics*, 2002, vol. 21, 287-293 [0175]
- **von Philip Shepherd ; Christopher Dean.** *Monoclonal Antibodies: A Practical Approach*, ISBN 0-19-963722-9 [0176]
- *Current Protocols in Proteinchemistry*. John Wiley & Sons Ltd., Wiley InterScience [0178]
- **Lemoine et al.** *Methods Mol. Biol.*, vol. 75, 441-7 [0178]
- **Lemoine et al.** *Methods Mol. Biol.*, 1997, vol. 75, 441-7 [0180] [0187]
- **von David J. ; MD Dabbs.** *Diagnostic Immunohistochemistry* [0181]
- *Microscopy, Immunohistochemistry, and Antigen Retrieval Methods: For Light and Electron Microscopy* [0181]
- **Shi et al.** *J. Histochem. Cytochem.*, 1991, vol. 39, 741-748 [0183]
- **Shin et al.** *Lab. Invest.*, 1991, vol. 64, 693-702 [0183]
- **Durand ; Seta.** *Clin. Chem.*, 2000, vol. 46, 795-805 [0184]
- **Hakomori.** *Cancer Res.*, 1996, vol. 56, 5309-18 [0184]
- **Hannon, GJ.** *RNA interference. Nature*, 2002, vol. 418, 244-51 [0188]
- **Czauderna et al.** *Nucl. Acid Res.*, 2003, vol. 31, 670-82 [0188]
- **Cinamon G. ; Alon R.** *J. Immunol. Methods.*, Februar 2003, vol. 273 (1-2), 53-62 [0192]
- **Stockton et al.** *Mol. Biol. Cell*, 2001, vol. 12, 1937-56 [0192]
- **Abate-Shen ; Shen.** *Trends in Genetics*, 2002, 1-5 [0193]
- **Matsusue.** *J. Clin. Invest.*, 2003, vol. 111, 737-47 [0193]
- **Jegstrup I. et al.** *Lab Anim.*, Januar 2003, vol. 37 (1), 1-9 [0193]
- **Zambrowicz BP ; Sands AT.** *Nat. Rev. Drug Discov.*, Januar 2003, vol. 2 (1), 38-51 [0193]
- **Niwa H.** *Cell Struct. Funct.*, Juni 2001, vol. 26 (3), 137-48 [0193]
- **Balling R.** *Ann. Rev. Genomics Hum. Genet*, 2001, vol. 2, 463-92 [0194]
- **Peters T.** *Hum. Mol. Genet*, 2003, vol. 12, 2109-20 [0194]
- **Scanlan MJ ; Gure AO ; Jungbluth AA ; Old LJ ; Chen YT.** *Immunol Rev.*, Oktober 2002, vol. 188, 22-32 [0202] [0206] [0241] [0251]
- **Richard, G.** *Nature Genet.*, 1998, vol. 20, 366-369 [0223]
- **Brattsand, M et al.** *J. Biol. Chem.*, 1999, 274 [0226]
- **Ekholm, E et al.** *Jour Investigative Dermatol*, 2000, 114 [0226]